

Université de Montréal

**Survenue de délirium et/ou coma iatrogénique  
aux soins intensifs : évaluation de facteurs  
pouvant influencer le devenir et la toxicité du  
fentanyl et/ou du midazolam.**

Par

Tarasevych Vadym

Département de sciences biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de  
Maître ès sciences (M.sc) en sciences biomédicales  
Option Recherche clinique.

Juillet, 2010

© Vadym Tarasevych, 2010

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Survenue de délirium et/ou coma iatrogénique aux soins intensifs :  
évaluation de facteurs pouvant influencer le devenir et la toxicité du  
fentanyl et/ou du midazolam.

Présenté par :  
Vadym Tarasevych

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Vincent Pichette, président-rapporteur  
Jacques Turgeon, membre du jury  
François Madore, membre du jury

## Résumé

Dans le milieu clinique des soins intensifs, l'induction du coma médicamenteux (i.e. iatrogénique) par les sédatifs et les analgésiques est souvent associée à une augmentation significative du délirium. De plus, l'utilisation de sédatifs et d'analgésiques comme le fentanyl et le midazolam sans interruption et sans ajustement aux besoins du patient augmentent la durée de séjour, les coûts et la mortalité.

Le but de cette étude était d'explorer les facteurs de variabilité pouvant influencer la survenue du coma iatrogénique et du délirium tel que : les facteurs génétiques/sociodémographiques et la co-administration de médicaments substrats ou inhibiteurs de CYP3A4/3A5 ou de la glycoprotéine P. L'étude prospective à visée observationnelle a été effectuée à l'unité de soins intensifs de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont avec 53 patients perfusés avec fentanyl ou midazolam.

La faisabilité du modèle pharmacocinétique du fentanyl a été mise en évidence à partir des échantillons sanguins des patients et était compatible avec les données cliniques. Cette étude montre donc que contrairement au profil génomique de CYP3A5 (*p value* = 0,521) et MDR1 (*p value* = 0,828), les effets des interactions médicamenteuses entre les inhibiteurs CYP3A4/CYP3A5 et fentanyl/midazolam représentent un facteur de risque pour le coma iatrogénique (*p value* = 0,014). Ces effets peuvent être facilement identifiés et sont prévisibles; résultats qui seront utiles aux praticiens – intensivistes dans le choix d'une thérapie pharmacologique appropriée pour prévenir les complications morbides comme le coma iatrogénique et le délirium.

**Mots-clés** : Coma, délirium, métabolisme, opiacés, sédatifs, soins intensifs, génétique, pharmacocinétique.

## Abstract

When sedatives such as midazolam or opiate analgesics such as fentanyl administered to critically ill patients and medication-induced coma occurs, increased delirium is observed. In addition, there is an increase in the length of stay in ICU, in costs and mortality.

The purpose of this study was to explore the factors of variability affecting the incidence of iatrogenic coma and delirium: genetics/socio demographics factors, co-administration of substrates/inhibitors of CYP3A4/3A5 or P-gp.

We performed a prospective cohort observational study of 53 hospitalized patients treated with fentanyl or/and midazolam in the intensive care unit of the Maisonneuve-Rosemont hospital

The feasibility of pharmacokinetics modeling using blood samples from critically ill patients was demonstrated and was compatible with clinical data. This study suggests that contrary to genomic variants in the CYP3A5 (*p value* = 0,521) and MDR1 (*p value* = 0,828) genes, the effect of drugs and drugs interactions between inhibitors of CYP3A4/3A5 and fentanyl/ midazolam constitutes the main risk factor for iatrogenic coma (*p value* - 0,014). These effects are easily identifiable and predictable, and are very important for intensive care workers to make the appropriate choice of medication in order to prevent morbid complications such as iatrogenic coma and delirium.

**Keywords:** Delirium, coma, metabolism, opiates, sedatives, critical care, genetics, pharmacokinetics.

# Table des matières

<b>Résumé.....</b>	<b>3</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>4</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>5</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>8</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>10</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>11</b>
<b>Remerciements.....</b>	<b>14</b>
<b>1 Introduction .....</b>	<b>15</b>
1.1 Les états de conscience altérée.....	15
1.1.1 Coma .....	17
1.1.2 Délirium.....	19
1.2 Évaluation en clinique.....	20
1.2.1 Evaluation de la sédation .....	21
1.2.2 Évaluation du délirium .....	22
1.3 Variabilité dans la réponse aux médicaments.....	24
1.3.1 Principes de pharmacocinétique .....	25
1.3.2 Paramètres de la biotransformation des médicaments .....	28
1.3.3 Métabolisme et transport des médicaments .....	30
1.3.4 Cytochromes P450.....	32
1.3.4.1 Substrats, inhibiteurs et inducteurs .....	33
1.3.4.2 CYP3As .....	33
1.3.5 Concentrations intracérébrales & Transporteurs .....	34
1.3.5.1 Glycoprotéine-P (P-gp) .....	35
1.4 Pharmacologie .....	37
1.4.1 Sédation et analgésie .....	37
1.4.2 Midazolam.....	38
1.4.3 Fentanyl.....	40
<b>2 Contribution originale.....</b>	<b>43</b>
2.1 Hypothèses de travail et buts du projet de recherche .....	43

2.2	Cytochromes P450 .....	45
2.3	Transporteurs.....	46
2.4	Objectifs principaux .....	47
<b>3</b>	<b>Matériel et Méthodes. ....</b>	<b>49</b>
3.1	Méthodes et les défis .....	49
3.1.1	Propofol.....	50
3.1.2	Méthode de collecte de données .....	52
3.1.3	Variables sélectionnées .....	54
3.1.4	Médication du patient.....	57
3.1.5	Méthodes statistiques .....	59
<b>4</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>62</b>
4.1	Faisabilité de l'étude .....	62
4.2	Résultats statistiques .....	65
4.2.1	Issues cliniques vs données sociodémographiques/personnelles.....	65
4.2.2	Incidence du coma et du délirium.....	67
4.2.3	Issues cliniques vs médicaments modulateurs de CYP3A4/3A5 et P-gp .....	67
4.2.4	Issues cliniques ('outcomes') vs Génotype .....	70
4.2.5	Simulation de la pharmacocinétique du fentanyl .....	72
<b>5</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>76</b>
5.1	Devis et méthodes .....	77
5.2	Descriptions obtenues .....	79
5.3	Discussion de l'ensemble des résultats .....	80
<b>6</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>86</b>
<b>7</b>	<b>Bibliographie.....</b>	<b>88</b>
<b>Annexe #1.....</b>	<b>II</b>	
<b>8</b>	<b>Méthodes analytiques pour la détermination du phénotype.....</b>	<b>II</b>
8.1	Midazolam.....	II
8.2	Fentanyl.....	II

<b>Annexe #2.....</b>	<b>IV</b>
<b>9 Méthodes analytiques pour la détermination des polymorphismes génétiques .....</b>	<b>IV</b>
9.1 CYP3A5 .....	IV
9.2 Glycoprotéine-P (MDR1).....	IV

## Liste des tableaux

Tableau 1 Caractéristiques de différents états de conscience altérée .....	16
Tableau 2 Description des items de l'échelle de RASS .....	22
Tableau 3 Description des items du ICDSC .....	24
Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques.....	28
Tableau 5 : Les variables démographiques et l'histoire médicale des patients. ....	55
Tableau 6 : Les variables quotidiennes étudiées dans les dossiers médicaux des patients. ....	56
Tableau 7 : Médicaments – modulateurs de l'activité de P-450 et de P-gp	58
Tableau 8 : Profil des patients aux SI (n=53) .....	63
Tableau 9 : Les résultats d'analyses univariées comparant les caractéristiques de base des sujets qui ont développé le coma (n=45) et le délirium (n=53).....	66
Tableau 10 : Le nombre de patients avec le coma, délirium et avec les deux conditions pendant leur séjour aux SI. ....	67
Tableau 11 : Le nombre de patients recevant les différents types des médicaments pouvant affecter l'activité des CYP3A4/5 ou de la glycoprotéine-P. ....	68
Tableau 12 : Relation entre la fréquence de survenue du coma iatrogénique et l'administration des médicaments – modulateurs de CYP3A/3A5 et/ou de P-gp.....	69
Tableau 13 : Relation entre la fréquence du délirium et l'administration des médicaments – modulateurs de CYP3A/3A5 et/ou de P-gp.....	70
Tableau 14 : Les résultats d'analyses univariées comparant les caractéristiques génomiques des patients ayant développé le coma avec ceux qui n'en n'ont jamais développé.....	71



Tableau 15 : Les résultats d'analyses univariées comparant les caractéristiques génomiques des patients ayant développé le délirium avec ceux qui n'en n'ont jamais développé.....	71
--	----

## Liste des figures

Figure 1: Représentation schématique du métabolisme des xénobiotiques.	
.....	31
<i>Figure 2 : Le devenir du médicament dans l'organisme humain..</i>	45
Figure 3 : Visualisation graphique de la modélisation de la pharmacocinétique du fentanyl (patient #1).....	73
Figure 4 : Visualisation graphique de la modélisation de la pharmacocinétique du fentanyl (patient #2).....	74
Figure 5: Visualisation graphique de la modélisation de la pharmacocinétique du fentanyl (patient #3).....	75

## Liste des abréviations

ABC : Les transporteurs de type 'ATP-binding cassette'  
 ADME : Absorption, distribution, métabolisme, élimination  
 ADN : Acide Désoxyribo Nucléique  
 APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation  
 AVC: Accident vasculaire cerebral  
 BCRP : Breast cancer resistance protein  
 CAM : Confusion Assessment Method  
 CCCTG: Canadian Critical Care Trials Group  
 CLtot : Clairance total  
 CLR : Clairance rénale  
 CLNR : Clairance non rénale  
 DSM-IV : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux  
 F : Biodisponibilité  
 GCS : Glasgow Coma Scale  
 HPLC : Chromatographie en phase liquide sous haute pression  
 HMR : Hôpital Maisonneuve - Rosemont  
 ICDSC: Intensive Care Délirium Screening Checklist  
 ICU: Intensive Care Unit  
 LC-MS: Liquid chromatography-mass spectrometry  
 MRPs : Multidrug resistance-associated protein  
 OATPs : Organic anion transporting polypeptide  
 OATs : Organic anion transporter  
 OCTs : Oorganic cation transporter  
 P-gp : Glycoprotéine P  
 PK : Pharmacocinétique  
 PD : Pharmacodynamique  
 PCR : Polymerase Chain Reaction  
 RASS : Richmond Agitation-Sedation Scale  
 RFLP: Restriction fragment length polymorphism  
 RS: Ramsay Scale

SAS : Riker Sedation-Agitation Scale

SI : Soins intensifs

SLC: Solute carrier

VICS : Vancouver Interaction and Calmness Scale

*À ma mère, pour son amour, son  
soutient et encouragement.*

*À mon père, qui m'a quitté trop tôt.*

*À ma petite famille qui est toujours  
avec moi.*

## **Remerciements**

J'aimerais remercier toutes les personnes ayant participées de près ou de loin à ce projet de maîtrise :

Les docteurs Daniel Lajeunesse et Puttaswamy Manjunath, pour m'avoir aidé dans le moment difficile de ma carrière scientifique et de ma vie. Je les remercie beaucoup pour leur soutien, leur compréhension.

Le docteur Jacques Turgeon et Mme Véronique Michaud pour leur aide dans la conception de ce projet et un énorme support intellectuel pendant le déroulement de projet.

L'infirmière – coordinatrice de recherche Mme Johanne Harvey, qui nous a aidé d'organiser et structurer le travail sur ce projet.

Tous les médecins – intensivistes ainsi que l'équipe d'infirmières de Soins intensifs de HMR pour leur collaboration pendant la conduite de l'étude.

Ma famille, mes amis, pour leur soutien constant, pour leur présence dans les bons et moins bons moments et pour leur affection.

# **Introduction**

## **1.1 Les états de conscience altérée**

Une conscience altérée est parmi les plus graves et dramatiques problèmes en clinique. Le cerveau humain ne peut tolérer que certaine limite de nocivités traumatiques ou métaboliques, ainsi, une altération de la conscience représente un signe de dommage cérébral imminent et irréparable (Plum and Posner 2009).

De nombreux patients sont admis aux soins intensifs avec une atteinte cérébrale ou avec des complications neurologiques qui les plongent souvent dans un état de conscience altérée. Les termes utilisés pour décrire ces syndromes pathologiques sont: coma, délirium, encéphalopathie, l'état confusionnel aigu, syndrome cérébral organique, réaction organique aigu, insuffisance cérébral et 'ICU psychose'; les termes spécifiques à étiologie comme "encéphalopathie septique" ou "encephalopathie hépatique," sont utilisés lorsqu'il y a une suspicion de lien de causalité.

Ces syndromes peuvent être causés par le dommage cérébral direct (ex. trauma), mais plus souvent ils sont le résultat des complications et des perturbations systémiques comme un arrêt cardiaque, hypoxémie, sepsis, défaut(s) métabolique(s) ou une exposition à des agents pharmacologiques (Meyer and Hall 2006; Stevens and Nyquist 2006; Stevens and Pronovost 2006).

Déterminer la cause de l'état altéré de conscience représente un défi important pour un clinicien (Plum and Posner 2009). L'évaluation de l'état de conscience dès l'admission du patient et tout au long de son hospitalisation est essentielle pour une prise en charge adaptée. Pourtant, il n'existe aucun outil pouvant évaluer directement la conscience. L'observation comportementale constitue le principal moyen de détecter les

signes de conscience. Différents états de conscience altérée tels que la mort cérébrale, le coma, l'état végétatif et l'état de conscience minimale sont à distinguer (Schnakers, C. et al. 2004).

État	Critères diagnostique
Mort cérébrale	absence d'éveil absence de conscience absence de fonctions respiratoires perte des réflexes du tronc cérébral
Coma	absence d'éveil diminution absence de conscience fonction respiratoire variable présence variable des réflexes du tronc cérébral aucune production de sons
État végétatif	éveil (ouverture spontanée des yeux) diminution (zones associatives) absence de conscience souvent fonction respiratoire préservée préservation des réflexes du tronc cérébral parfois verbalisations non significatives
État de conscience minimale	éveil (ouverture spontanée des yeux) diminution conscience minimale (réponse inconsistante à un ordre verbal) fonction respiratoire préservée préservation des réflexes du tronc cérébral verbalisations possibles mais élémentaires
<i>Locked-in</i> syndrome	éveil (ouverture spontanée des yeux) conscient (communication par mouvements des yeux) souvent fonction respiratoire préservée préservation des réflexes du tronc cérébral verbalisations impossibles (anarthrie) tétraplégie

Tableau 1 Caractéristiques de différents états de conscience altérée

(Stevens and Nyquist 2006) ajoutent à cette liste le mutisme acinétique et l'état d'éveil diminué induit par les agents pharmacologiques où ce deuxième état est tout de même défini comme un coma (inclus



également toutes les caractéristiques du coma mentionnés ci-dessus) relié à l'usage des médicaments.

La conscience a deux composantes : l'éveil et la conscience de soi et du monde extérieur. Dans le coma, aucune de ces deux composantes n'est présente. Dans l'état végétatif, la personne est éveillée, mais n'a aucune conscience de soi ni de son environnement. Une personne dans un état de conscience minimale est éveillée et présente parfois des signes fugaces d'actions conscientes. Une personne ayant un syndrome « *locked-in* » est éveillée, parfaitement consciente, mais paralysée, et ne communique que par des clignements des yeux avec son entourage. Enfin, dans le délirium, la conscience est perturbée avec une capacité réduite de concentration ou de détournement de l'attention (Stevens and Nyquist 2006; Skrobik 2009).

La présente discussion sera centrée sur les deux formes les plus répandues de la dysfonction cérébrale aiguë rencontrée aux soins intensifs: coma et délirium.

### **1.1.1 Coma**

Le coma est un trouble de la conscience et de l'éveil non réversible par des stimulations externes qui est associé à une dysfonction bilatérale du cortex cérébral ou du système réticulé activateur du tronc cérébral (Plum and Posner 1972; Stevens and Nyquist 2006; Plum and Posner 2009).

L'étiologie du coma est variable. Nous avons défini le coma en quatre catégories:

1. Un coma médical, si une condition médicale a provoqué le coma chez le patient. Les causes du coma incluent:
  - A. une atteinte cérébrale primaire ou des complications neurologiques tels que :
    - trauma

- problème cerebrovasculaire
- les neuroinfections ou les maladies neuro-inflammatoires
- convulsions et tumeurs cérébrales

B. Les perturbations systémiques associées au coma :

- un arrêt cardio-respiratoire
- infections systémiques comme sepsis
- des problèmes métaboliques majeurs
- insuffisance endocrinienne

2. Un coma induit par des médicaments, dénommé coma iatrogénique. Généralement, les patients des soins intensifs vont recevoir une forme de sédatifs ou d'analgésie durant leur séjour dans l'unité. Il est parfois nécessaire d'administrer des doses plus fortes de sédatifs; la personne peut lutter contre la ventilation mécanique, tenter d'arracher ses tubes ou être agressif envers le personnel soignant. Certains de ces patients peuvent s'endormir très profondément, c'est-à-dire qu'un «coma médicamenteux» peut être induit facilement chez eux.
3. Un coma multifactoriel, dans un contexte où la baisse de conscience est attribuable à l'association de la condition médicale du patient et de l'effet de sa médication
4. Un coma transitoire; par exemple: suite au transfert direct après une chirurgie ou comme résultat de la sédation temporaire nécessaire pour p.ex. les procédures chirurgicales. (Ouimet, Kavanagh et al. 2007).

Le coma a une forte prévalence aux soins intensifs. Plusieurs études impliquent l'évaluation des patients gravement malades avec des problèmes neurologiques primaires ou les patients avec une pathologie neuro chirurgicale. Cependant, peu d'études évaluent l'épidémiologie et impact du coma aux soins intensifs généraux.

### **1.1.2 Délirium**

Le délirium est un état confusionnel aigu caractérisé par une perturbation de la conscience associée à une capacité réduite de fixer son attention ou de la porter sur autre chose (Trzepacz 2000). Il survient généralement dans le contexte d'une maladie ou dans le cas d'un abus de substances. Le taux d'incidence du délirium varie selon les populations, mais se situe généralement entre 10% et 30 % chez les patients hospitalisés, et entre 10 % et 40% chez les personnes âgées de plus de 65 ans (Ouimet, Kavanagh et al. 2007).

Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV) a établi les critères diagnostiques suivants pour le diagnostic du délirium :

A. Perturbation de la conscience avec une diminution de la capacité à mobiliser, focaliser, soutenir ou déplacer l'attention.

B. Modification du fonctionnement cognitif ou bien survenue d'une perturbation des perceptions qui n'est pas mieux expliquée par une démence préexistante, stabilisée ou en évolution.

C. La perturbation s'installe en un temps court et tend à avoir une évolution fluctuante tout au long de la journée.

Le DSM-IV classe aussi le délirium selon différentes étiologies : dû à une affection médicale générale, conséquence d'un abus de substances, d'un sevrage à une substance, à étiologies multiples ou étiologies non-spécifiées.

Il est difficile de déterminer si un patient en soins intensifs, dont le niveau de conscience est altéré par la sédation et l'analgésie souffre de délirium (Skrobik 2009). Le délirium est une question d'actualité pour les

intensivistes étant donné qu'il augmente la mortalité et la morbidité des patients aux soins intensifs. Sa présentation aux soins intensifs est similaire au délirium décrit dans le DSM-IV, mais son diagnostic est limité par le contexte d'hospitalisation aux soins intensifs : une entrevue psychiatrique est difficile à mener chez un patient intubé. Le délirium a aussi souvent une étiologie plus difficile à cerner. (Dubois, Bergeron et al. 2001).

Pour certains chercheurs, le délirium est défini comme une 'insuffisance cérébrale' et cette définition se retrouve dans le même contexte nosologique que l'insuffisance des autres organes comme le rein ou le foie. Le délirium a été décrit comme étant une transition entre la cognition normale et le coma mais cette notion n'a pas été validée chez les patients gravement malades. Une étude récente portant sur l'incidence et les facteurs de risque de délirium aux soins intensifs de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) suggère que la sédation qui rend les patients comateux augmente leur risque de développer le délirium tandis que le coma dû à un problème neurologique n'a pas été associé à un délirium. Les deux complications (délirium et coma iatrogénique) sont associées à une morbidité importante et à une mortalité accrue. (Ouimet, Kavanagh et al. 2007).

## **1.2 Évaluation en clinique**

De nombreux outils standardisés ont été développés pour évaluer l'état de conscience. L'outil le plus connu et le plus utilisé est sans aucun doute le *Glasgow Coma Scale* (GCS) (Katz, Haig et al. 1992). Cependant, cette échelle n'est pas la seule et il en existe d'autres plus complètes et plus sensibles. Certaines sont une aide au diagnostic dans les premières heures, d'autres sont plus sensibles aux changements au cours du temps,

tout au long de la récupération du patient. Le choix d'une ou plusieurs de ces échelles dépend des objectifs de l'évaluation (évaluation rapide ou détection de changements minimaux et subtils) mais aussi de l'état de conscience du patient (certaines échelles sont plus sensibles pour le coma et d'autres le sont pour l'état végétatif ou l'état de conscience minimale).

### **1.2.1 Évaluation de la sédation**

Le plus gros obstacle dans l'application de plusieurs outils destinés à mesurer le niveau de sédation des patients aux soins intensifs est que plusieurs d'entre eux nécessitent que le patient puisse communiquer verbalement, alors que plus de 80% des patients aux SI sont ventilés mécaniquement et donc, ne peuvent pas parler (Bergeron, Dubois et al. 2001). Parmi ces échelles on compte :

- *Vancouver Interaction and Calmness Scale (VICS)*
- *Ramsay Scale (RS)*
- *Riker Sedation-Agitation Scale (SAS)*
- *Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)*

Le RASS rassemble les avantages des autres échelles de mesure de l'état de conscience et a été validé pour une population séjournant aux soins intensifs (validité et fiabilité inter-évaluateurs très élevées). Cette échelle est composée de 10 niveaux et mesure à la fois de sédation du patient et son niveau d'agitation. Cette échelle est aussi très avantageuse car elle repose sur les observations du personnel soignant, et ne requiert pas du patient la capacité de parler. Le tableau 2 ci-dessous décrit les 10 niveaux de l'échelle (Sessler, Gosnell et al. 2002)

Score	Terminologie	Description
+4	Combatif	Ouvertement combatif et violent : danger immédiat pour le personnel.
+3	Très agité	Tire ou retire des tubes ou cathéters, comportement agressif envers le personnel.
+2	Modérément agité	Mouvements fréquents ou asynchronie patient-ventilateur.
+1	Agité	Anxieux ou appréhensifs, agitation faible.
0	Alerte et calme	
-1	Somnolent	Pas complètement alerte, éveil soutenu (plus de 10 secondes) avec contact visuel.
-2	Sédation faible	Se réveille brièvement (moins de 10 secondes) avec contact visuel, à la voix.
-3	Sédation modérée	Mouvement (sans contact visuel) à la voix.
-4	Sédation profonde	Ne réagit pas à la voix, mais mouvement après stimulation physique.
-5	Coma	Pas de réponse à la voix ou à la stimulation physique.

Tableau 2 Description des items de l'échelle de RASS

### 1.2.2 Évaluation du délirium

Parmi plusieurs outils destinés à mesurer et diagnostiquer le délirium on peut en citer deux:

- Le Confusion Assessment Method (CAM) est un outil mesurant le délirium qui a été validé pour pouvoir être utilisé dans une population hospitalisée, mais qui peut parler à un interlocuteur. Il a

été adapté en CAM-ICU (CAM-Intensive Care Unit), pour son utilisation dans les unités de soins intensifs. Le CAM-ICU est basé sur des opinions d'experts et les définitions du DSM. Un désavantage du CAM-ICU est qu'il nécessite du matériel, comme des cartes images, pour son administration.

- Le Intensive Care Délirium Screening Checklist (ICDSC) a été développé par le groupe d'intensivistes des soins intensifs de l'HMR, et est aussi basé sur les critères du DSM et des signes cliniques du délirium, et ne nécessite pas de matériel pour la passation. Le Tableau 3 présente les items de l'échelle ICDSC.

<b><u>Item</u></b>	<b><u>Description</u></b>
Altération de l'état	Toute manifestation de l'état de conscience autre que la stupeur ou le coma, ou l'état calme et alerte.
Désorientation	Toute erreur de se situer dans le le temps, le lieu ou la personne.
Inattention	Difficulté à suivre une conversation ou des instructions. Distrait facilement par des stimuli externes.
Inversion du cycle éveil-sommeil	Dors moins de 4 heures, se réveille souvent la nuit, dors pendant une grande partie de la journée.
Agitation / ralentissement psychomoteur	Hyperactivité ou hypoactivité.
Humeur / discours inappropriés	Parole désorganisée, incohérente ou inappropriée. Montre des émotions peu adaptées aux situations.
Hallucinations ou illusions	Montre des signes cliniques sont variables au cours des dernières 24 heures.
Fluctuation des symptômes	Les manifestations des signes cliniques sont variables au cours des dernières 24 heures.

*Tableau 3 Description des items du ICDSC*

### **1.3 Variabilité dans la réponse aux médicaments**

Les médicaments représentent une part importante des substances chimiques étrangères à l'organisme, encore appelés xénobiotiques, auxquels l'homme est exposé en permanence. Notre organisme est pourvu de différents mécanismes afin de se protéger contre l'intrusion de ces composés exogènes. La réponse aux médicaments est extrêmement variable d'un individu à l'autre, tant sur le plan pharmacologique



(efficacité) que sur le plan toxicologique (effets indésirables). La variabilité de cette réponse, souvent difficile à prévoir, est une limitation importante à l'utilisation des médicaments. Les causes de la variabilité de réponse aux traitements médicamenteux peuvent être d'origine :

- physiologique ou pathologique: âge, grossesse, sévérité de la maladie, pathologies associées;
- environnementale : alimentation, co-administration de médicaments, tabagisme;
- génétique : variations génétiques du métabolisme et du transport des médicaments, des cibles pharmacologiques (récepteurs) (Daly 2003; D. Allorge 2004).

### **1.3.1 Principes de pharmacocinétique**

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. La pharmacocinétique clinique est une discipline qui implique les concepts pharmacocinétiques chez les humains dans le but de déterminer les régimes de dosage et donc optimiser la réponse individuelle à la médication ainsi que minimiser les chances d'observer des effets adverses (Malcolm Rowland 2009).

On peut distinguer schématiquement 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament ADME :

— son absorption : A - Etapes du devenir du médicament qui conduisent le produit administré de son site d'administration (ex. administration par voie orale, intraveineuse etc.) jusqu'à la circulation générale (sang et lymphe). La fraction de la dose atteignant la circulation sanguine représente la biodisponibilité ( $F$ ) qui est très dépendante de:

- caractéristiques physico-chimiques des médicaments : liposolubilité (coefficient de partage) et degré d'ionisation (pKa)

- de la physiopathologie : condition circulatoire sanguine au site d'administration, vitesse de transit intestinal, composition du milieu intestinal (enzymes, pH).
- un effet de premier passage intestinal, hépatique ou pulmonaire. Par exemple, suite à l'administration d'une dose per os et donc l'absorption gastro-intestinale, le médicament atteint le foie, où une proportion plus ou moins importante est biotransformée en métabolites et éliminée avant même d'atteindre la circulation systémique. Ainsi, la biodisponibilité est fortement réduite : ce phénomène se nomme *effet de premier passage* (Buxton 2009).

Ce facteur de variabilité (et même de sécurité) est absent lorsqu'on parle de la pharmacocinétique de la voie intraveineuse où la biodisponibilité du médicament est de 100%.

— sa diffusion dans l'organisme : D - C'est le transport des médicaments par le sang et la lymphe. Le médicament se distribue dans différents tissus de l'organisme soit pour accéder à son récepteur et entraîner une réponse tissulaire, soit pour être métabolisé et ensuite éliminé, soit pour se fixer de manière non spécifique ou être stocké de manière prolongée dans des secteurs constituant un compartiment profond tel que la masse adipeuse. On résume sous le terme « distribution » le devenir du médicament au niveau sanguin puis sa diffusion dans les tissus.

— son métabolisme : M – Une source importante de variabilité interindividuelle, le métabolisme est la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs métabolites actifs ou inactifs. De nombreux organes peuvent réaliser ces transformations (rein, poumon, foie etc.). Le foie est le principal organe impliqué dans le métabolisme des médicaments. Le métabolisme est souvent la première

étape de l'élimination d'un médicament de l'organisme (la section ci-dessous décrit plus en détails cette dimension).

— son élimination de l'organisme : E - Ensemble des processus qui permettent aux produits administrés de quitter l'organisme. Les médicaments sont éliminés de l'organisme sous forme de métabolite ou bien de molécule inchangée. Un médicament et/ou ses métabolites peuvent être éliminés par la sueur, la salive, la bile ou l'urine. Bien que le foie soit l'organe le plus souvent impliqué dans le métabolisme des médicaments, la plupart du temps les reins sont responsables pour l'élimination des médicaments.

La détermination des paramètres pharmacocinétiques dans le Tableau 4 traduit quantitativement les processus d'absorption, de distribution et d'élimination d'un médicament :

Symbole	Définition
$C(t)$	Concentration du médicament au temps $t$
$t_{1/2}$	Demi-vie : temps nécessaire pour observer une diminution de 50% du taux plasmatique.
$t_{1/2\alpha}$	Demi-vie de la période initiale dans une modèle à plusieurs compartiments
$t_{1/2\beta}$	Demie vie de la période secondaire dans un modèle à deux (ou plus) compartiments
$V_d$	Volume apparent de distribution
Cl	Clairance du médicament (cumul de plusieurs clairances).
VSS :	Volume de distribution à l'équilibre
Ke	Constante d'élimination

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques

### 1.3.2 Paramètres de la biotransformation des médicaments

Les caractéristiques de la biotransformation des médicaments peuvent être décrites de façon simpliste à l'aide de 2 paramètres pharmacocinétiques: la clairance et la demi-vie d'élimination.

Par définition, la clairance correspond au volume de sang totalement épuré du médicament par unité de temps. Cette notion de clairance prend donc en compte tous les processus d'élimination du médicament qu'ils s'agissent d'élimination sous forme inchangée (rénale...) et des différentes biotransformations (intestinale, hépatique...). On peut donc parler de

notion de clairance (Cl) totale et de clairances hépatique, intestinale ou rénale, la première étant la résultante de toutes les autres :

***Clairance total (CL<sub>tot</sub>) = clairance rénale (CLR) + clairance non rénale (CLNR).***

La CLR est définie comme la quantité de médicament éliminée par unité de temps dans l'urine (mL/min), normalisée avec la concentration plasmatique; la CLNR inclut toutes les voies d'élimination des médicaments, à l'exception de l'élimination rénale d'une molécule inchangée. La CLNR est due à l'action concertée du métabolisme de phase I et II et des transporteurs dans le tractus gastro-intestinal et le système hépto-biliaire (Malcolm Rowland 2009).

La vitesse d'élimination par biotransformation peut être estimée par la demi-vie d'élimination ( $T_{1/2}$ ) définie comme le temps qu'il faut à l'organisme pour éliminer la moitié du médicament. La demi-vie est variable, avec plusieurs valeurs tests appelées  $t_{1/2a}$ ,  $t_{1/2b}$  suivant l'endroit sur la courbe. La première demi-vie  $t_{1/2a}$  correspond à l'absorption cellulaire immédiate et à l'élimination rapide. La seconde demi-vie ou  $t_{1/2b}$  correspond au métabolisme cellulaire ou à la liaison avec les protéines sériques.

La clairance et la demi-vie sont reliées par la notion de volume de distribution ( $V_d$ ), paramètre pharmacocinétique de distribution :

$$CL = V_d / T_{1/2}.$$

Grâce à la mesure du taux de médicament dans le sérum sanguin - compartiment essentielle de l'organisme il est possible d'étudier la distribution de ce médicament, et de définir un modèle mathématique de la pharmacocinétique.

### 1.3.3 Métabolisme et transport des médicaments

Après administration, les médicaments doivent pénétrer dans le compartiment vasculaire pour atteindre leur cible, en franchissant la barrière intestinale, au niveau de laquelle il existe des transporteurs destinés à les expulser (Phase 0 du métabolisme), représentée par exemple par la P-glycoprotéine (P-gp), produit du gène *MDR1* ou *ABCB1*. Le métabolisme est ensuite essentiellement hépatique et les enzymes qui participent à la biotransformation des médicaments sont schématiquement divisées en deux groupes :

1. les enzymes de phase I sont des enzymes de fonctionnalisation (oxygénases, oxydoréductases, hydrolases), qui rendent les molécules plus polaires (par hydroxylation ou désalkylation par exemple). Les enzymes de la superfamille des cytochromes P450 catalysent la grande majorité des réactions de phase I.
2. les enzymes de phase II sont des transférases qui catalysent des réactions de conjugaison, et rendent les métabolites encore plus hydrophiles, par greffage d'un radical acétyle, sulfate, glucuronate, méthyle, ou glutathion.
3. Enfin, pour être éliminés hors de la cellule, ces métabolites conjugués doivent être transportés à travers la membrane par des protéines de phase III, qui appartiennent à la même famille que la P-gp : les protéines ABC (*ATP-binding cassette* : par exemple ABCC1 ou MRP1 dans l'ancienne nomenclature, ABCC2).

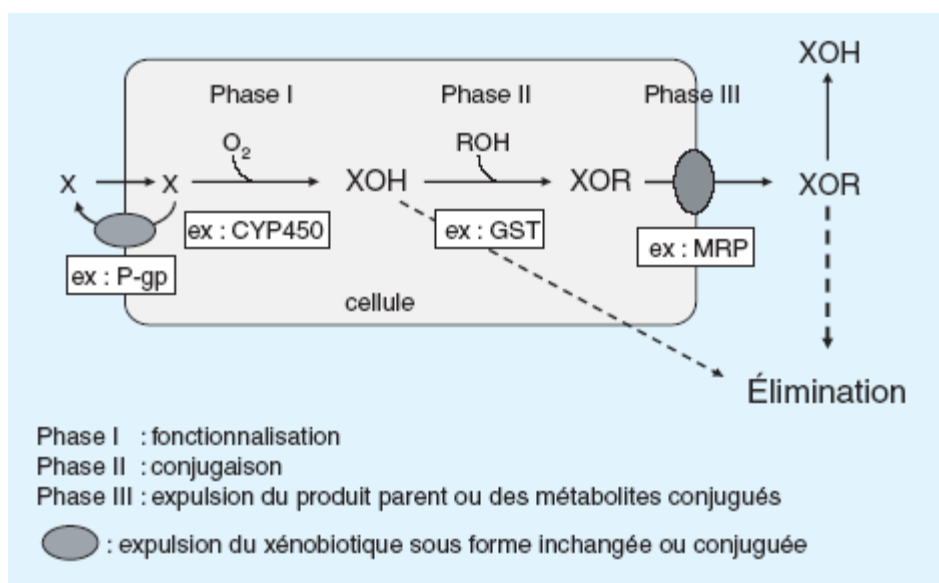


Figure 1: Représentation schématique du métabolisme des xénobiotiques. Les xénobiotiques (X) sont généralement des molécules hydrophobes, qui pénètrent facilement dans la cellule. Ils peuvent en être expulsés par des protéines comme la P-gp ou être métabolisés par fonctionnalisation (Phase I, exemple : les cytochromes CYP 450) puis/ou par conjugaison (Phase II, exemple : les glutathion-transférases ou GST), en produits plus hydrophiles (XOH et XOR), ce qui facilite leur élimination hors de la cellule. L'élimination est directe ou effectuée par l'intermédiaire de protéines dites de Phase III, comme les MRP (multidrug resistance proteins).

En termes généraux, parmi les mécanismes de protection, on retrouve : 1) les enzymes de la phase I et II notamment la superfamille P-450 responsable de l'élimination des xénobiotiques et 2) la présence de nombreux transporteurs membranaires permettant l'influx ou l'efflux de molécules des cellules. Par exemple : la super-famille SLC (*Solute carrier*) incluant les transporteurs OATPs (*organic anion transporting polypeptide*), OATs (*organic anion transporter*) et OCTs (*organic cation transporter*) ou la famille ABC (*ATP-binding cassette*) qui inclus notamment les transporteurs MDR (*multidrug resistance* ou glycoprotein P), MRPs (*multidrug resistance-associated protein*) et BCRP (*breast cancer resistance protein*), qui sont associés à une résistance à plusieurs médicaments.

Ces différentes protéines enzymatiques et de transport partagent plusieurs propriétés : il existe une interaction entre la glycoprotéine-P (P-gp) et ces enzymes du métabolisme puisque plusieurs agents pharmaceutiques démontrent une certaine affinité en tant que substrats ou inhibiteurs et ce pour la P-gp et pour les cytochromes P-450 (plus particulièrement pour le CYP3A4). En plus, la distribution tissulaire de ces enzymes dans l'organisme humain est très similaire (Evans and Relling 1999; Daly 2003).

Les sections 'cytochrome P450' et 'Concentrations intracérébrales & Transporteurs' (ci-dessous) décrivent plus en détails la contribution de ces deux catégories de facteurs dans la variabilité des effets cliniques des médicaments.

### **1.3.4 Cytochromes P450**

La superfamille des cytochromes P450 représente le système enzymatique majeur responsable du métabolisme des médicaments. Il est bien reconnu que le foie constitue l'organe principal, responsable de la biotransformation des médicaments via l'activité des cytochromes P450. Parmi les différentes enzymes appartenant à la superfamille des cytochromes P450, la sous-famille CYP3As est la plus abondamment exprimée au niveau hépatique. L'importance des CYP3As dans le métabolisme des médicaments s'explique entre autre par leur expression importante dans le foie mais aussi par le nombre de substrats qu'ils métabolisent. De fait, plus de 50% des médicaments utilisés en clinique sont des substrats des différents isoenzymes du CYP3As (Rendic and Di Carlo 1997; Guengerich 1999).



#### **1.3.4.1 Substrats, inhibiteurs et inducteurs**

De nombreux agents pharmacologiques peuvent affecter l'activité catalytique des cytochromes P450 et, par conséquent, le devenir du médicament dans l'organisme. En fait, un médicament peut agir comme :

- l'inhibiteur d'une isoenzyme lorsqu'il est capable d'inhiber cette isoenzyme en diminuant son activité.
- substrat de cette isoenzyme qui voit son métabolisme diminuer et, ainsi, le médicament tendre à s'accumuler.
- inducteur qui augmente l'activité totale d'une isoenzyme secondaire à une augmentation en nombre de cette dernière.

#### **1.3.4.2 CYP3As**

Sur le plan quantitatif, la sous-famille CYP3A est la plus importante. Les concentrations hépatiques du CYP3A représentent généralement de 30-40% des cytochromes hépatiques CYPs (Dorne, Walton et al. 2003).

Chez l'humain, le métabolisme des médicaments effectué par l'activité de la sous-famille CYP3A est principalement attribué aux isoformes CYP3A4 et CYP3A5. Il existe un chevauchement important dans la spécificité des substrats pour ces 2 isoenzymes. Les CYP3A4/5 catalysent le métabolisme d'une multitude d'agents thérapeutiques dont le midazolam et le fentanyl. L'isoenzyme CYP3A4 est l'isoforme prédominante retrouvée dans le foie chez l'humain. Toutefois, des études récentes indiquent que lorsque le CYP3A5 est exprimé, il contribue significativement au total des CYP3As hépatiques (Kuehl, Zhang et al. 2001).

L'activité des CYP3As est variable et contribue grandement aux variations observées dans la clairance systémique des médicaments substrats des CYP3A4/5. Bien qu'aucun polymorphisme génétique n'ait été démontré pour le CYP3A4, il existe une variabilité importante interindividuelle quant au contenu dans l'intestin soit dans la corrélation

de l'activité catalytique de CYP3A4 dans le foie et dans l'intestin d'un individu (Lown, Kolars et al. 1994). Les enzymes de la muqueuse intestinale, tout comme celles du foie, jouent un rôle important dans le métabolisme pré systémique (effet de premier passage) des médicaments et peuvent ainsi avoir d'importants effets sur la biodisponibilité de certains agents pharmacologiques pris par voie orale (Lown, Kolars et al. 1994). À l'inverse, l'activité du CYP3A5 subit l'influence de polymorphismes génétiques. Il a été rapporté que les individus homozygotes pour l'allèle *CYP3A5\*1* avaient des niveaux hépatiques plus élevés de la protéine CYP3A5 comparativement aux individus homozygotes pour les variants alléliques *CYP3A5\*3* et *CYP3A5\*6* (Kuehl, Zhang et al. 2001; Lin, Dowling et al. 2002). L'isoenzyme CYP3A5 est hautement exprimée chez seulement 10 à 30% des caucasiens (Aoyama, Yamano et al. 1989; Wrighton, Brian et al. 1990; Schuetz, Beach et al. 1994; Kuehl, Zhang et al. 2001; van Schaik, van der Heiden et al. 2002). Même si cette isoenzyme est exprimée chez moins du tiers des sujets caucasiens, elle constitue un facteur important dans la variabilité interindividuelle et interr raciale, puisqu'elle représente au moins 50 % des CYP3A totaux lorsqu'elle est exprimée (Kuehl, Zhang et al. 2001; Lin, Dowling et al. 2002)

### **1.3.5 Concentrations intracérébrales & Transporteurs**

Les produits liposolubles comme le fentanyl ou le midazolam sont potentiellement toxiques pour l'organisme puisqu'ils peuvent facilement traverser les membranes cellulaires et se distribuer dans tous les tissus.

Un second facteur impliqué dans l'efficacité mais également dans la toxicité des médicaments est leur concentration intra-tissulaire. La capacité des médicaments à traverser la barrière hémato-encéphalique a été longtemps expliquée par le poids moléculaire du produit, par son degré

d'ionisation, par son taux de liaison aux protéines plasmatiques et par sa liposolubilité. Toutefois, des données récentes ont démontré qu'en plus de la présence d'une barrière physiologique qu'est la barrière hémato-encéphalique, le cerveau est pourvu de différents transporteurs afin de faciliter ou limiter la pénétration de certains médicaments dans cet organe (Cordon-Cardo, O'Brien et al. 1989; Kusuhara and Sugiyama 2004; Kusuhara and Sugiyama 2005; Loscher and Potschka 2005; Mercer, Hassan et al. 2006). De fait, le cerveau est constitué de transporteurs membranaires capables d'éliminer activement divers médicaments vers ou hors du système nerveux central. Ces derniers représentent une composante importante de la barrière hémato-encéphalique.

Parmi les différents transporteurs appartenant à la superfamille des transporteurs ABC (mentionnés ci-dessus), on note la glycoprotéine-P (P-gp). Cette protéine fût d'abord décrite dans les cellules tumorales où elle contribuait au phénomène de résistance multi drogues envers les agents anticancéreux. Ce phénomène, nommé «multi-drug resistance», est défini comme la capacité des cellules exposées à un médicament de développer une résistance manifestée par un efflux accru des médicaments effectué par une protéine membranaire. Il a été observé dans les cellules présentant une résistance multi drogues qu'une expression augmentée de la glycoprotéine-P était accompagnée d'une réduction dans l'accumulation intracellulaire de l'agent cytotoxique (Kartner, Riordan et al. 1983).

#### **1.3.5.1 Glycoprotéine-P (P-gp)**

La glycoprotéine-P est un transporteur d'efflux qui est capable d'éliminer une grande variété de médicaments de l'intérieur de la cellule vers le milieu extracellulaire. La P-gp est située au niveau de la surface apicale des cellules de l'épithélium intestinal, de la canicule biliaire, des

tubules rénaux et de la barrière hémato-encéphalique (Thiebaut, Tsuruo et al. 1987; Nakamura, Ikeda et al. 1997; Fromm 2002). Le transport assuré par l'activité de la glycoprotéine-P est important dans la distribution des médicaments dans les tissus. De fait, la P-gp, en raison de ses localisations stratégiques, a pour fonction de limiter l'absorption des xénobiotiques par le tractus gastro-intestinal, de promouvoir leur efflux dans l'urine et dans la bile et de jouer un rôle protecteur pour le cerveau.

Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la variabilité de l'activité de la P-gp. La P-gp est encodée par le gène *MDR1* pour lequel différents polymorphismes génétiques ont été identifiés (Schwab, Eichelbaum et al. 2003). Par exemple, la plupart des études à date se sont focalisées sur une mutation silencieuse dans l'exon 26 (C3435T) qui a été corrélée avec le niveau d'expression intestinal de la protéine et de la biodisponibilité orale de la digoxine, un substrat de la P-gp. Les individus homozygotes pour ce polymorphisme (*MDR1* C3435T) avaient une expression intestinale significativement moindre de protéine et des niveaux plasmatiques élevés de digoxine (Hoffmeyer, Burk et al. 2000; Kurata, Ieiri et al. 2002). Des études récentes indiquent que les patients ayant une combinaison polymorphe du gène (1236T-2677T-3435T haplotype) au niveau de la barrière hémato encéphalique sont plus résistants au traitement antiépileptique que les patients avec une mutation dans l'exon 21 (2677T) (Hung, Chen et al. 2008). Ainsi, les médicaments antiépileptiques chez ces sujets sont activement éliminés à l'extérieur des cellules cibles du cerveau par P-gp et donc la concentration du médicament est insuffisante pour causer un effet thérapeutique et contrôler les convulsions. Un allèle C du gène *MDR1* est considérablement plus fréquent chez la population de race noire comparativement aux populations caucasienne et asiatique (Ameyaw, Regateiro et al. 2001; Kim, Leake et al. 2001; Schaeffeler, Eichelbaum et al. 2001). La fréquence des sujets homozygotes pour les allèles C et T chez les individus caucasiens

américains est d'environ 25 à 30% pour chacun des groupes (Cascorbi, Gerloff et al. 2001; Kim, Leake et al. 2001; Schwab, Eichelbaum et al. 2003).

La P-gp possède un large spectre de substrats ayant des structures très diversifiées. En plus des agents anti-cancéreux, la P-gp intervient dans le transport de divers agents thérapeutiques dont le fentanyl et est également impliqué dans le transport du midazolam (Henthorn, Liu et al. 1999). Il existe un chevauchement considérable dans la sélectivité des substrats pour les CYP3A4/5 et la glycoprotéine-P. Des différences interindividuelles dans l'expression ou l'activité des CYP3A4/5 et de la glycoprotéine-P pourraient contribuer aux variations dans la clairance et l'efficacité de nombreux médicaments administrés aux patients admis aux soins intensifs.

## **1.4 Pharmacologie**

### **1.4.1 Sédation et analgésie**

L'utilisation de sédatifs et d'analgésiques en infusion continue est désirable, attendue et fréquente à l'unité des soins intensifs. Les analgésiques sont des médicaments qui sont administrés pour éliminer la douleur mais peuvent aussi avoir un effet sur le niveau d'éveil de la personne. Les sédatifs sont utilisés pour relaxer le patient, le calmer. À cause du stress énorme associé au séjour aux soins intensifs, certains patients deviennent agités, agressifs et ont besoin de médicaments pour réduire leur anxiété et agitation. Dans ces cas, des sédatifs seuls ou au besoin en combinaison avec les analgésiques sont utilisés pour réduire l'anxiété, l'agitation, et la douleur des patients et assurer une hygiène de sommeil adéquate, prévenant les complications qui y sont associées (Jacobi, Fraser et al. 2002).

Toutefois, lorsque les doses ainsi que l'approche des soignants se basent sur l'administration continue et non ajustée à l'effet thérapeutique, cette approche est associée à une prolongation du séjour, à une augmentation des coûts d'hospitalisation de même qu'à une augmentation de la mortalité (Kress, Pohlman et al. 2000). De plus, lorsque l'administration de sédatifs et/ou d'analgésiques opiacés induit un coma, on observe une augmentation du délirium ou une augmentation de la mortalité (Kress, Pohlman et al. 2000; Ouimet, Kavanagh et al. 2007).

Le recours aux médicaments hypnotiques comme midazolam ou des analgésiques comme le fentanyl en administration intraveineuse continue est devenu la règle aux soins intensifs.

### **1.4.2 Midazolam**

Le midazolam est une benzodiazépine largement utilisée aux SI pour ses propriétés sédatives, potentialisatrices des analgésiques et amnésiantes (Somma, Donner et al. 1998). Dans une cohorte récente de 1200 patients à HMR, le midazolam était administré à près de 35% des patients, représentant donc le 2<sup>e</sup> sédatif le plus fréquemment utilisé après le lorazepam. Le midazolam est une triazolobenzodiazépine à courte durée d'action avec une demi-vie d'élimination de 2-6 heures. Les cibles moléculaires majeures des benzodiazépines sont les récepteurs des neurotransmetteurs inhibiteurs directement activés par le GABA (gamma-aminobutyric acid). Le midazolam est principalement administré aux soins intensifs pour ses propriétés sédatives et amnésiques. Le midazolam est métabolisé de façon importante et les métabolites majeurs formés sont le 1-OH-midazolam et le 4-OH-midazolam, qui ne sont considérés ni cliniquement actifs ni toxiques (Gorski, Hall et al. 1994).

Il a été démontré que les CYP3As sont les isoenzymes majeures responsables de l'hydroxylation du midazolam. Des études ont démontré

que le CYP3A5 catalyse la formation du 1-OH-midazolam plus efficacement que le CYP3A4 alors le CYP3A5 et le CYP3A4 contribuent également à la formation du métabolite 4-OH-midazolam (Williams, Ring et al. 2002; Patki, Von Moltke et al. 2003; Huang, Lin et al. 2004). Il est généralement bien accepté que le midazolam constitue un substrat marqueur pour l'évaluation de la capacité métabolique des CYP3As chez l'humain.

En raison de ses propriétés lipophiles, le midazolam possède une haute perméabilité et donc traverse rapidement les membranes cellulaires. Cette capacité du midazolam peut masquer le transport efflux membranaire par la P-gp vers l'extérieur de la cellule ce qui rend l'identification des substrats de la P-gp plus difficile (Polli, Wring et al. 2001).

Tolle-Sander et al. 2003 ont étudié l'affinité de midazolam envers la glycoprotéine P ainsi que l'influence de l'inhibition de la P-gp sur la formation du métabolite 1-OH MDZ pendant le transport membranaire du midazolam. Le midazolam a été choisi parce qu'il est hautement perméable *in vivo* et traverse facilement les membranes cellulaires avec un site d'action dans le système nerveux central, aussi, parce que le midazolam représente un substrat de CYP3A. Il existe une tendance à présumer que les substrats de CYP3As sont aussi des substrats pour la P-gp.

Des résultats démontrent aussi que la P-gp n'affecte pas significativement le transport du midazolam, par contre, le midazolam inhibe le transport des médicaments-substrats de la P-gp. Ces résultats indiquent qu'une augmentation légère de la formation du métabolite 1-OH-midazolam lors de l'inhibition de la P-gp suggère une affinité du midazolam en tant que substrat pour ce transporteur. (Tolle-Sander, Rautio et al. 2003).

### 1.4.3 Fentanyl

Les morphiniques sont les agents de choix pour assurer une analgésie puissante et une dépression respiratoire facilitant l'adaptation au respirateur. Ils sont habituellement administrés en association avec un hypnotique en mettant à profit les interactions pharmacodynamiques de type synergique entre ces deux classes médicamenteuses (Sztark and Lagneau 2008).

Le fentanyl est un opiacé synthétique utilisé au moins 2 fois plus souvent que tout autre opiacé. Dans la même cohorte de 1200 patients mentionnée précédemment, le fentanyl était utilisé chez 50% de tous les patients admis aux soins intensifs. L'effet thérapeutique du fentanyl est principalement attribué à son action sur les récepteurs  $\mu$ , qui sont exprimés dans le système nerveux central. Le fentanyl possède une demi-vie d'élimination très variable, qui est expliquée entre autre par son grand volume de distribution. La demi-vie d'élimination du fentanyl chez l'humain est évaluée en moyenne à 4-8 heures (Varvel, Shafer et al. 1989). Le fentanyl injecté est absorbé au niveau pulmonaire, tissu qui exerce un effet de premier passage significatif. Après une dose unique intraveineuse le fentanyl se distribue rapidement dans le tissu pulmonaire, suivi par un dégagement lent qui fait en sorte que l'effet thérapeutique du bolus I.V. du fentanyl ressemble à l'effet de l'infusion continue des médicaments qui ne se distribuent pas au niveau pulmonaire. (Roerig, Ahlf et al. 1994; Waters, Avram et al. 1999). Le fentanyl est métabolisé dans le foie par N-déalkylation et hydroxylation (Feierman and Lasker 1996; Tateishi, Krivoruk et al. 1996) pour être transformé en norfentanyl, métabolite majeur sans effet clinique, ni toxique, via l'activité des CYP3A4/5 (Feierman and Lasker 1996).

Il est généralement reconnu que l'effet thérapeutique du fentanyl est relié à sa concentration plasmatique. Pourtant, il existe une variabilité



intra- et inter-individuelle importante et cliniquement significative dans la relation dose-effet pour le fentanyl. La pharmacocinétique du fentanyl semble être différente en fonction de la dose administrée (Murphy, Hug et al. 1983). Outre des études sur la variabilité du volume de distribution et la variabilité de la durée d'effet subséquente du fentanyl (Shafer and Varvel 1991), peu de données nous informent quant à la pharmacocinétique et l'effet clinique des infusions continues (Katz and Kelly 1993). En relation avec cette variabilité, il faut noter qu'il existe de nombreuses évidences suggérant que le fentanyl soit un substrat de la P-gp. Une étude a démontré que chez des souris délétées («knock-out») pour le gène *mdr1* (encodant la P-gp), l'analgésie par le fentanyl était supérieure comparativement aux souris exprimant ce gène (Hamabe, Maeda et al. 2006). Il est proposé que la P-gp puisse expliquer certaines des différences cliniques observées quant au niveau d'analgésie provoquée par le fentanyl. La P-gp influencerait l'accès intra-cérébral du médicament et par conséquent, modulerait son effet de même que sa toxicité. D'ailleurs, une autre étude effectuée avec des souris a rapporté que l'ajout de cyclosporine (un inhibiteur de la glycoprotéine-P) augmentait l'analgésie par le fentanyl alors que les concentrations plasmatiques de fentanyl n'étaient pas affectées (Cirella, Pantuck et al. 1987). Les résultats de cette étude suggèrent donc que les interactions médicamenteuses affectant l'activité des transporteurs peuvent influencer les concentrations intra-cérébrales du fentanyl et moduler ses effets.

Par ailleurs, la pharmacocinétique du fentanyl, médicament utilisé de routine chez approximativement 50% des patients admis aux soins intensifs, n'a jamais été décrite dans le contexte clinique des soins critiques. Les descriptions de la littérature se limitent aux situations anesthésiques, durant lesquelles les patients reçoivent du fentanyl pendant 4 à 8 heures tout au plus. Compte tenu de la morbidité et de la mortalité associée au coma iatrogénique induit, entre autres, par le

fentanyl, une plus grande compréhension de sa pharmacocinétique dans ce contexte clinique s'impose.

## **2 Contribution originale**

### **2.1 Hypothèses de travail et buts du projet de recherche**

Les mécanismes du coma iatrogénique demeurent encore peu connus chez les patients gravement malades. Plusieurs facteurs potentiels ont été identifiés tels que l'âge et les éléments affectant les niveaux sériques des médicaments, comme la fonction hépatique et rénale et les interactions médicamenteuses. Les patients admis aux soins intensifs, de par leur condition, nécessitent souvent l'administration de plusieurs médicaments. Parmi les médicaments utilisés, on compte le fentanyl, opiacé utilisé comme analgésique ou sédatif, et le midazolam, une benzodiazépine à courte durée d'action. Il existe une variabilité interindividuelle importante dans la réponse à ces agents thérapeutiques. Ce travail vise une meilleure compréhension des liens entre l'usage de ces médicaments et les complications (délirium et coma) qui y sont potentiellement associées.

Il est logique de présumer que quels que soient les mécanismes de la variabilité individuelle dans la réponse aux médicaments, l'ajustement des doses de ces médicaments par rapport aux effets cliniques induits devrait réduire le taux de complications. Or, l'ajustement de ces doses en fonction du besoin de la réponse clinique des individus a été évalué par le groupe de soins intensifs dans une étude récente à HMR. Lors de cette étude (N=1200), le taux de délirium est demeuré inchangé, soit 35% dans les deux groupes étudiés malgré la réduction du coma iatrogénique du taux initial de 18% à 7% ( $p < 0.0001$ ). Les auteurs concluent que l'usage judicieux des sédatifs et analgésiques (avec ajustement individualisés aux besoins du patient) diminue l'incidence de coma iatrogénique, mais ne

l'élimine pas complètement (Ouimet Sébastien 2006). Il est donc possible que les effets secondaires des médicaments administrés soient reliés à des facteurs autres que la dose ajustée du médicament.

Le rôle de deux grandes superfamilles celle des cytochromes P450 et celle des transporteurs ABC dans le métabolisme des médicaments, est relativement bien décrit dans la littérature. Cependant, la dynamique qui peut affecter les paramètres de pharmacocinétique des médicaments administrés en perfusion ainsi que la réponse du cerveau aux sédatifs ou aux analgésiques chez les patients gravement malades n'ont jamais été étudiées en clinique. En même temps, il n'y a aucune donnée sur la relation entre la survenue d'effets indésirables, tels que le coma iatrogénique ou le délirium, et l'impact de facteurs environnementaux et génétiques suite à l'administration de midazolam et/ou de fentanyl. Il est intéressant également de tester la faisabilité de l'étude puisque pour étudier la relation dose-réponse (pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD)) des opioïdes et des benzodiazépines en perfusion, nous devons faire un 'modeling' de PK à partir des échantillons de sang de nos patients aux soins intensifs (SI). Ceci permettra de comparer à un modèle pharmacocinétique prédit au laboratoire sur la base d'un modèle compartimental. Cette approche peut poser un problème dans les conditions cliniques de l'unité de soins intensifs compte tenu de deux points majeurs : 1) défi de l'obtention du consentement malgré la visée observationnelle de l'étude mais en tenant compte de la population des SI qui est considérée comme étant vulnérable; 2) implication du personnel des SI dans les procédures de prélèvements sanguins selon le schéma établi.

Donc, la survenue d'effets indésirables, particulièrement le délirium et le coma iatrogénique, chez les patients admis aux SI pourrait être

expliquée par différents paramètres influençant le devenir du midazolam et/ou du fentanyl dans l'organisme (Figure #2).

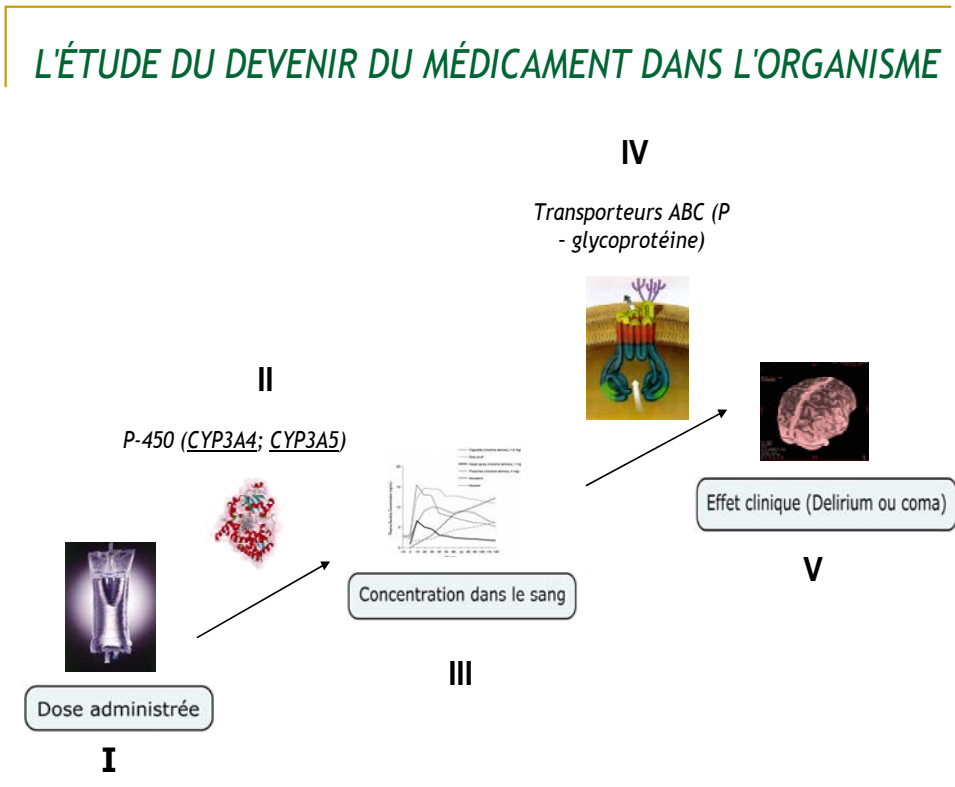


Figure 2 : Le devenir du médicament dans l'organisme humain. La concentration des médicaments dans le sang (III) pourrait être expliquée par la dose administrée (I) ainsi que par l'activité du cytochrome P-450 et l'expression du gène CYP3A5 (II). L'effet clinique (V) à son tour dépend non seulement de la concentration plasmatique (III) mais aussi du transporteur glycoprotéine-P et de l'expression de son gène MDR1 (Tateishi, Krivoruk et al.), qui détermine les concentrations intracérébrales des médicaments.

## 2.2 Cytochromes P450

L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs, substrats ou inducteurs des CYP3As peut affecter l'effet du midazolam et du fentanyl, qui sont des substrats des CYP3A4/5. Ainsi, la co-

administration de médicaments considérés inhibiteurs potentiels envers l'activité de CYP3A4/5 pourrait être associée à un risque accru de coma iatrogénique ou de délirium. Ces derniers surviendraient secondairement à une élévation des concentrations plasmatiques de midazolam et/ou de fentanyl dû à une diminution de leur métabolisme par les CYP3A4/5. De plus, la présence de polymorphismes génétiques du CYP3A5 pourrait constituer un facteur de prédisposition ou de protection dans la survenue de délirium et/ou de coma iatrogénique.

## **2.3 Transporteurs**

D'autre part, la survenue de coma iatrogénique et de délirium pourrait aussi être associée aux concentrations intra-tissulaires donc, intracérébrales du midazolam et/ou du fentanyl. Parmi les nombreux transporteurs retrouvés au niveau de la barrière hémato-encéphalique, on note la glycoprotéine-P. Les concentrations intra-cérébrales du fentanyl, un substrat de la glycoprotéine-P, pourraient être modulées par la présence de polymorphismes génétiques dans le gène *MDR1* (encodant la P-gp) de même que par l'administration concomitante de médicaments substrats ou inhibiteurs de ce transporteur. Par conséquent, des variabilités dans l'activité de la glycoprotéine-P pourraient constituer un facteur expliquant la survenue de coma iatrogénique et/ou de délirium chez les patients recevant du fentanyl.

### Notre hypothèse :

Nous postulons que les effets secondaires des médicaments tels que le coma iatrogénique et le délirium seraient attribuables à :

1. L'influence potentielle de la co-administration de médicaments inhibant ou accélérant le mécanisme métabolique via le CYP3A4/3A5 sur la relation entre la dose du fentanyl ou du midazolam et leurs niveaux sériques.
2. La présence ou l'absence de polymorphismes dans le gène *CYP3A5* – ce qui pourrait influencer le niveau sérique du fentanyl ou du midazolam de façon plus importante que la dose administrée.
3. La présence ou l'absence de polymorphismes dans le gène *MDR1* (P-gp), ce qui pourrait influencer la concentration intracérébrale du fentanyl ou du midazolam de façon plus importante que le niveau sérique du médicament.

## **2.4 Objectifs principaux**

L'objectif général de notre étude était d'explorer et de mieux comprendre les facteurs de variabilité pouvant affecter la survenue de délirium et/ou de coma iatrogénique chez les patients gravement malades.

Les objectifs primaires de notre étude étaient de déterminer chez les patients des soins intensifs recevant du midazolam et/ou du fentanyl, la fréquence de coma iatrogénique et/ou de délirium. De plus, nous voulions comparer les fréquences de coma et délirium en fonction de:

- La co-administration de substrats de forte affinité ou d'inhibiteurs des CYP3A4/5 et de la glycoprotéine-P.

- La présence de polymorphismes dans les gènes encodant l'isoenzyme CYP3A5 et la glycoprotéine-P.
- Les caractéristiques de base des patients, incluant les données sociodémographiques, la co-morbidité et les habitudes personnelles tels que le tabagisme actuel et la consommation excessive d'alcool.

Les objectifs secondaires de notre étude étaient de modeler la pharmacocinétique du fentanyl ou du midazolam administrés en perfusion à l'aide d'échantillons de sang de patients admis aux soins intensifs. De plus, nous voulions comparer ce modèle au modèle de compartiment prédit au laboratoire.

Ce dernier visait à prouver la faisabilité du 'modeling' de PK, ainsi qu'à valider les méthodes pour la quantification du fentanyl par LC-MS (Liquid chromatography-mass spectrometry). Ceci permettait de préparer la base nécessaire pour la construction d'un modèle de réponse pharmacocinétique-pharmacodynamique du fentanyl et du midazolam sur la base des concentrations plasmatiques observées (mesure phénotypique de l'activité des CYP3As et de la glycoprotéine-P) et d'introduire ce modèle dans l'analyse de relation avec les variables 'outcomes'.



## **Matériel et Méthodes.**

### **3.1 Méthodes et les défis**

Notre étude était de type prospectif longitudinal à visée observationnelle et avait lieu à l'unité de soins intensifs de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont - Centre affilié à l'Université de Montréal

Notre population cible incluait tous les patients admis aux soins intensifs médicaux et chirurgicaux ayant reçu du fentanyl ou du midazolam en perfusion pour une période de plus de 24 heures. Des hommes et des femmes ont été admis dans l'étude, indépendamment de leur âge ou de leur origine ethnique. Les patients inclus dans l'étude ont tous été suivis pour la totalité de leur séjour aux soins intensifs. Le seul critère d'exclusion était la présence de problèmes neurologiques comme diagnostic primaire, causant un état confusionnel, ou les pathologies pouvant d'emblée causer un coma.

Le protocole pour cette étude clinique fut approuvé par le Comité d'Éthique de la Recherche et de l'Évaluation des Technologies de la Santé de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont. Le consentement individuel était obtenu par écrit chez tous les sujets participants ou leurs familles.

Deux problèmes majeurs ont été rencontrés lors de l'échantillonnage de cette population. Premièrement, au début de l'étude, l'échantillonnage était problématique puisqu'une partie de l'unité des soins intensifs était fermée dû à des problèmes administratifs. Deuxièmement, durant la conduite de l'étude, notre population cible (les patients gravement malades, souvent inconscients ou comateux) ne pouvaient pas donner eux-mêmes leur consentement. La plupart du temps, le consentement

était demandé aux familles, dont la présence était limitée par les heures de visites établies aux SI.

### **3.1.1 Propofol**

Pendant le déroulement de l'étude, nous avons souvent observé que les patients recevant le fentanyl ou le midazolam en perfusion recevaient aussi du propofol, un agent anesthésique intraveineux fréquemment administré à l'unité des soins intensifs en même temps que le fentanyl ou immédiatement après l'arrêt de la perfusion.

Le propofol est un agent anesthésique intraveineux de courte durée d'action utilisé pour l'induction d'une anesthésie générale chez des patients adultes ou pédiatriques. Il est aussi utilisé pour l'entretien d'une anesthésie générale et pour la sédation en unité de soins intensifs/réanimation pour les adultes intubés et ventilés mécaniquement. Formulé comme une émulsion d'huile pour l'usage intraveineux, le propofol est une molécule très lipophile et donc traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique avec un début d'action immédiat. L'émergence de la sédation est très rapide puisque le propofol subi une redistribution rapide dans les tissus périphériques. Selon plusieurs études cliniques chez les patients aux soins intensifs recevant la sédation, le propofol peut assurer la sédation adéquate dans les mêmes proportions que le midazolam. Il permet aussi un rétablissement plus rapide grâce à la clairance métabolique rapide et la redistribution dans les tissus périphériques (Fulton and Sorkin 1995).

Quant au métabolisme du propofol en termes de système enzymatique P-450, les études récentes nous suggèrent que le propofol représente un substrat d'affinité faible de l'isoenzyme CYP2B6 de la sous famille CYP2B. Les isoenzymes CYP3A4 et CYP1A2 contribuent aussi dans le processus du métabolisme du propofol, mais de façon moins importante

que le CYP2B6. Cela nous indique que l'inhibition compétitive entre le propofol et le fentanyl ou le midazolam est moins probable étant donné que le fentanyl et le midazolam sont largement métabolisés par les isoenzymes CYP3A4 et 3A5 (Murayama, Minoshima et al. 2007). D'un autre côté, l'activité du transporteur membranaire glycoprotéine-P est variable en fonction de la dose de propofol administrée. Les petites doses de propofol changent la résistance induite par la P-gp par accélération du transport passif à travers des membranes plasmiques de la barrière hémato-encéphalique. Autrement dit, à ces concentrations, le propofol n'inhibe pas l'efflux par la P-gp, mais peut même l'accélérer (Regev, Katzir et al. 2007).

Alors, l'administration de propofol n'influencerait pas significativement les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du fentanyl ou du midazolam. Toutefois, les origines du coma iatrogénique seront difficiles à interpréter en clinique.

Un total de 42 patients ont reçu du propofol pendant leur séjour aux SI. La dose appropriée de propofol peut assurer la sédation profonde, et rendre le patient comateux. Donc, si le propofol est administré simultanément avec le fentanyl ou le midazolam et que le patient devient comateux, l'attribution du diagnostic de coma iatrogénique devient difficile. De ce fait, lors de l'analyse et de l'interprétation de l'incidence du coma iatrogénique, l'administration du propofol en perfusion simultanément avec le fentanyl et/ou le midazolam a été considérée comme un facteur confondant. Par ailleurs, la sédation par le propofol en perfusion continue augmente en fonction de la dose du médicament. Dans la pratique clinique, des doses moyennes de 1,62 à 2,8 mg/kg/heure sont utilisées afin d'atteindre la sédation adéquate du patient. Ceci inclut les infusions de différents types tel que l'infusion à long terme (>72 heures) (Fulton and Sorkin 1995).

Après avoir révisé les doses de 23 patients qui avaient subi au moins une journée de coma simultanément avec l'administration de propofol, nous avons constaté que 8 des patients avaient reçu des doses pouvant induire le coma. Nous avons éliminé ces patients de notre analyse descriptive et univariée d'incidence de coma étant donné la forte probabilité d'une liaison directe entre les doses de propofol et la survenue de coma médicamenteux.

Puisque une évaluation cognitive est impossible au moment où le patient est comateux, la présence du délirium a été évaluée avant le développement du coma et après rétablissement de la conscience. Tous les patients qui présentaient les symptômes du délirium pendant son séjour aux SI, avec ou sans épisode du coma médicamenteux ont été inclus dans l'analyse d'incidence de délirium. On assume donc que la présence du coma iatrogénique due au propofol ne constitue pas une variable confondante pour l'analyse d'incidence de délirium.

### **3.1.2 Méthode de collecte de données**

Deux types de collectes de données ont été effectués pour cette étude :

La collecte d'échantillons sanguins et plasmatiques.

- 1) Un échantillon sanguin (7,5 mL) a été prélevé chez tous les patients afin de déterminer les génotypes pour *CYP3A5* et *MDR1*
- 2) Pendant la perfusion intraveineuse du fentanyl et/ou du midazolam, les échantillons sanguins ont été prélevés en temps réel, afin de pouvoir modéliser les paramètres pharmacocinétiques du patient :

- Un échantillon sanguin était prélevé au temps 0, c'est-à-dire au moment où débutait l'étude – jour 1, ainsi que 4 heures et 8 heures après le début de l'infusion. Le premier prélèvement servait à déterminer les niveaux plasmatiques de base des médicaments à l'étude alors que les deux autres prélèvements servaient à établir les paramètres pharmacocinétiques de base du patient.
- Ensuite, un échantillon par jour (aux 24 heures) était obtenu aux jours 2, 3 et 4.
- Par la suite, les prises de sang étaient effectuées à des intervalles de 48 heures, soit un échantillon aux jours 6, 8 et 10.
- Enfin, les échantillons sanguins étaient prélevés à tous les 3 jours à partir du jour 10 de l'étude jusqu'à l'arrêt de la perfusion des médicaments.

Le nombre total de prélèvements était variable selon les patients puisque les prises de sang étaient dépendantes du temps d'infusion du fentanyl et/ou du midazolam. De ce fait, les prélèvements étaient arrêtés lorsque le fentanyl et/ou le midazolam ont cessé d'être administrés au patient. Les prélèvements sanguins ont servi à déterminer les concentrations de midazolam et/ou de fentanyl à l'état d'équilibre et par conséquent, ils ont servi de mesure phénotypique.

Des échantillons sanguins étaient prélevés dans des tubes de verre contenant de l'EDTA (Vacutainer Becton Dickinson). Le plasma était séparé par centrifugation (3000 g durant 10 minutes) et congelé à -80°C jusqu'au moment des analyses.

Dans l'annexe #1 et #2, les méthodes analytiques pour la détermination du phénotype et des polymorphismes génétiques sont décrites.

La collecte de données provenant de dossiers médicaux des patients.

Nous avons choisi de faire la collecte des données de façon prospective afin d'assurer le suivi quotidien de l'état des patients. Donc, nous devons noter la survenue du coma iatrogénique et\ou du délirium. Les données ont été directement entrées dans une base de données électronique pendant le séjour du patient aux SI. La différenciation entre 'issue clinique' (coma iatrogénique) et coma dû à des problèmes neurologiques comme un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un trauma neurologique, ainsi que la saisie de la survenue de cette variable représentaient des éléments clés de la question scientifique, et ont été discutés directement avec un médecin intensiviste (chef de garde).

### **3.1.3 Variables sélectionnées**

Des données démographiques ont été collectées pour chaque patient. Puisque des comorbidités associées en tant que facteurs de risque de développer un coma ou délirium aux SI ont été soulevées dans la littérature, nous avons identifié les plus communes que nous avons recueillies dans le dossier médical des patients (voir les Tableaux 5 et 6):

<b>1. Les variables sociodémographiques de base</b>	
Type de variable	Indicateurs
Partie des soins intensifs	Variable binaire indiquant la partie chirurgicale ou médicale des SI
Diagnostic	Variable indiquant le diagnostic du patient
Age	Variable continue indiquant l'âge du patient
Sexe	Variable binaire indiquant sexe du patient
Race	Variable continue indiquant race du patient
Poids	Variable continue indiquant poids du patient
Taille	Variable continue indiquant taille du patient
Apache	Variable continue indiquant le score APACHE du patient
Tabagisme	Variable binaire indiquant le tabagisme actif du patient
Alcoolisme actif	Variable binaire - défini par plus de deux consommations par jour.
Histoire d'hypertension	Variable binaire indiquant la présence ou l'absence d'hypertension artérielle
Dysfonction hépatique	Variable binaire indiquant la présence ou l'absence de la dysfonction hépatique préexistante ou en développement. Les paramètres hépatiques tels que : bilirubine, ALT et AST étaient notés pour évaluer la fonction hépatique.
Dysfonction rénale (Insuffisance rénale aiguë ou chronique)	Variable binaire indiquant la présence ou l'absence de dysfonction rénale préexistante ou en développement. Le paramètre rénal tel que la créatinine ainsi que le niveau de potassium et de sodium étaient notés pour évaluer la fonction rénale.
Génotype CYP3A5	Variable binaire indiquant la présence ou l'absence de polymorphismes génétiques
Génotype MDR1	Variable binaire indiquant la présence ou l'absence de polymorphismes génétiques

Tableau 5 : Les variables démographiques et l'histoire médicale des patients.

<b>2. Les variables quotidiennes + les issues cliniques de l'étude</b>	
Type de variable	Indicateurs
Coma	Variable binaire indiquant la présence ou l'absence du coma *
Délirium	Variable binaire indiquant la présence ou l'absence du délirium **
Dose totale quotidienne du fentanyl	Variable continue indiquant la dose totale quotidienne de fentanyl reçue
Dose totale quotidienne du midazolam	Variable continue indiquant la dose totale quotidienne du midazolam reçue
Forme d'administration du fentanyl et midazolam	Variable binaire indiquant la forme d'administration ***
Propofol	Variable continue indiquant la dose totale quotidienne du propofol reçue
Concentrations plasmatiques de fentanyl	Variable continue: les concentrations plasmatiques du fentanyl
Concentrations plasmatiques de midazolam	Variable continue: les concentrations plasmatiques du midazolam
Ingesta&Excreta	Variable continue: la quantité de liquide reçu et excrété durant 24 heures
Sédation&Analgésie additionnelles	Les sédatifs et analgésiques autres que sédatifs fentanyl ou midazolam

Tableau 6 : Les variables quotidiennes étudiées dans les dossiers médicaux des patients.

\*Le coma était évalué selon la technique 'usuelle' (Ouimet, Kavanagh et al. 2007) de mesure de sédation selon une échelle de RASS (section 1.2) (Ely, Truman et al. 2003). La fiabilité et la fidélité de nos mesures ont déjà été décrites (Marquis, Ouimet et al. 2007). Absence du coma selon l'échelle RASS +4 à -3; Présence du coma selon l'échelle RASS -4, -5.

\*\* La présence de délirium est documentée avec une échelle validée à ces fins et utilisée de routine dans nos soins intensifs (Cirella, Pantuck et al. 1987). Trois groupes sont utilisés pour le délirium, soit un score de 0 qui représente l'absence de délirium, un score entre 1-3 qui est qualifié de délirium «subsyndromal» et un score de 4 à 8 est associé à la présence de délirium (Ouimet, Riker et al. 2007).

\*\*\* Deux formes d'administration du fentanyl et du midazolam : la perfusion (0) et le bolus (1).



### **3.1.4 Médication du patient**

Une analyse du dossier pharmacologique a été effectuée et les médicaments pouvant affectés l'activité des CYP3A4/5 ou de la glycoprotéine-P ont été notés (voir Tableau 7).

<b>Type du modulateurs</b>	<b>Nom du médicament</b>
<u>Inhibiteurs de CYP3A4/5</u>	Antibiotiques ( <i>clarithromycine, érythromicine et télichromycine</i> )
	Antifongiques ( <i>fluconazole, itraconazole, kétoconazole et métronidazole</i> )
	<i>Cimétidine</i>
<u>Substrats de forte affinité pour les CYP3A4/5 :</u>	<i>Amiodarone</i>
	Bloquants calciques ( <i>diltiazem et vérapamil</i> )
<u>Substrats d'affinité intermédiaire pour les CYP3A4/5 :</u>	Bloquants calciques de type dihydropéridine ( <i>félodipine et nifédipine</i> ),
	Statines ( <i>atorvastatine, lovastatine et simvastatine</i> )
	<i>Buspirone, cyclosporine et sertraline</i>
<u>Inhibiteurs de la glycoprotéine-P :</u>	<i>Quinine, quinidine</i>
	Bloquants calciques ( <i>diltiazem, nifédipine et vérapamil</i> )
	<i>Amiodarone</i>
	<i>Céphalosporines</i>
	<i>Cyclosporine</i>
	Neuroleptiques ( <i>trifluopérazine, prométhazine, fluphenazine et pimozide</i> )
<u>Substrats de la glycoprotéine-P :</u>	Anti-cancéreux
	Antibiotiques macrolides
	<i>Dompéridone</i>
	<i>Digoxine</i>
	Lopréramide
	Méthotrexate
	Morphine
	Olanzapine
	Ondansétron
<u>Inducteurs :</u>	Statines
	Carbamazépine
	Dexaméthasone
	Phénytoïne
	Millepertuis
	Barbituriques

Tableau 7 : Médicaments – modulateurs de l'activité de P-450 et de P-gp

### **3.1.5 Méthodes statistiques**

Pour calculer l'effectif nécessaire, nous avons utilisé un test du Khi carré de niveau de signification 5% (bilatéral).

Compte tenu de la nature hautement novatrice de l'étude et de l'absence de données fiables dans la littérature pour certains paramètres nécessaires à l'évaluation précise de la taille de l'échantillon nous avons décidé de baser notre calcul de la taille d'échantillon à partir de la banque de données déjà existante de 1200 patients de soins intensifs de HMR ou les comas iatrogéniques sont déjà identifiés (Ouimet Sébastien 2006). Ce groupe de patients avec le coma iatrogenique était comparable à un second groupe de la banque de données qui aura un niveau de sévérité de maladie (APACHE score) équivalent, qui aura reçu des doses équivalentes de médicaments, et dont les fonctions hépatiques et rénales sont comparables.

Alors, l'incidence de coma iatrogénique chez les patients ayant reçu des inhibiteurs des CYP3A4/5 était estimée à 20%. Pour atteindre une puissance de 80%, une taille de 200 patients par groupe était nécessaire afin de détecter une réduction relative de 50% de l'incidence de coma iatrogénique chez les patients n'ayant pas reçu d'inhibiteurs des CYP3A4/5 comparativement au groupe de patients ayant reçu des inhibiteurs des CYP3A4/5. Ceci se traduit par une incidence de coma iatrogénique de 10% chez les patients n'ayant pas reçu d'inhibiteurs des CYP3A4/5.

L'objectif premier de notre étude est de comparer l'incidence de coma iatrogénique, d'une part, et de délirium, selon les variables indépendantes suivantes :

1. Présence vs absence de modulateurs de l'activité de CYP3A4/5/P-gp (inhibiteurs de CYP3A4/5/P-gp, substrats de forte affinité de CYP3A4/3A5/P-gp, Substrats d'affinité intermédiaire pour CYP3A4/3A5, Substrat de P-gp, Inducteurs de CYP3A4/3A5 et de P-gp).
2. Présence vs absence de polymorphisme génétique de l'isoenzyme type CYP3A5 de cytochrome P450 et de polymorphisme de la glycoprotéine-P.
3. Les caractéristiques de base des patients.

Des analyses univariées ont été exécutées pour comparer l'incidence de coma iatrogénique selon chacune de ces variables indépendantes d'intérêt. Le test du khi carré (si distribution normal) ou Fisher exact test (si la distribution n'est pas normale) ont été utilisés pour les variables indépendantes dichotomiques (présence vs absence).

Le test de Student a été utilisé pour l'analyse de variables dichotomiques avec les variables continues (distribution normale). Les mêmes analyses ont été exécutées pour le délirium.

Une analyse multivariée selon le modèle de régression logistique prévue dans le protocole de l'étude n'a pas été effectuée puisque les variables d'une grande importance tels que les concentrations plasmatiques du fentanyl et du midazolam n'ont pas été préparées à temps pour les raisons expliqués dans la section 'Faisabilité de l'étude' et donc

n'auront pas pu y être incorporée. Éventuellement, ce modèle sera utilisé pour pas à pas déterminer les facteurs les plus reliés à l'incidence de coma iatrogénique et de délirium parmi lesquels les concentrations plasmatiques de fentanyl et de midazolam en plus des variables indépendantes mentionnées ci-dessus qui seront donc intégrées au modèle comme variables explicatives.

L'incidence de délirium sera analysée de la même façon que l'incidence de coma iatrogénique. Toutes les analyses statistiques ont été exécutées à l'aide du logiciel SPSS version 13.0 et selon un seuil de signification 5% (bilatéral).

## **4 Résultats**

### **4.1 Faisabilité de l'étude**

Cette projet de recherche constitue une première étape d'étude de facteurs de variabilité interindividuelle qui sont impliqués dans le devenir des sédatifs et d'analgésiques administrés en perfusion continue chez les patients gravement malades dont la réponse clinique peut être altérée par plusieurs facteurs de variabilité tels que les enzymes de la famille P-450 et le transporteur membranaire glycoprotéine P. L'observation et la description sont des enjeux principaux de cette première partie de l'étude qui aideront à mieux comprendre la faisabilité d'une étude de cette envergure dans le contexte des soins intensifs, et appliquer les concepts connus en pharmacologie chez les patients en état critique.

Entre juin 2007 et avril 2008, nous avons recruté 53 patients parmi 132 patients potentiellement éligibles. Le tableau 8 décrit le profil des patients inclus dans l'étude.

<b>Age moyen</b>	59 ± 15 ans
<b>Sexe</b>	23 femmes
	30 hommes
<b>Apache</b>	19 ± 6 points
<b>Tabagisme actif</b>	21 patients (39%)
<b>Alcoolisme actif</b>	16 patients (30%)
<b>L'histoire de l'hypertension</b>	25 patients (47%)
<b>Dysfonction rénale</b>	17 patients (32%)
<b>Dysfonction hépatique</b>	4 patients (7%)
<b>Admission aux SI</b>	33 pts - partie chirurgicale
	20 pts – partie médicale
<b>Race</b>	50 caucasiens
	3 autres

*Tableau 8 : Profil des patients aux SI (n=53)*

817 patients ont été admis aux soins intensifs médicaux et chirurgicaux pour la période de recrutement qui a duré un peu plus de dix mois. Parmi les 817 patients admis, 132 ont reçu du fentanyl ou du midazolam en perfusion, ce qui correspond à 16% des patients. Par contre, la plupart des ces patients éligibles pour l'étude n'ont pas été recrutés à cause des raisons suivantes :

1. Refus de la famille du sujet ou du sujet lui-même – 27 patients (20%).
2. La perfusion du fentanyl ou du midazolam avait été arrêtée avant que la demande de consentement n'ait été effectuée – 33 patients (25%).
3. Refus (non – autorisation) du médecin traitant – 6 patients (4.5%).
4. Raisons variées, telles que l'absence de la famille, le contact difficile avec la famille dans le contexte de l'état général de son proche, les patients pour lesquels les soins de fin de vie ont été prescrits – 11 patients (8.3%).

Le taux général de non-participation à l'étude (toutes causes confondues) pour les patients admis aux SI était de 58%. Le taux de refus dans notre étude constituait 20.5 %. Étant donné que le pourcentage normal de refus pour les patients aux soins intensifs décrit par le Canadian Critical Care Trials Group (CCCTG) est de 20 à 60%, les descriptions obtenues dans notre projet reflètent la norme nationale.

Les échantillons plasmatiques collectés dans le cadre de cette partie de l'étude (dont les résultats sont décrits dans ce texte) pour mesurer les concentrations plasmatiques de fentanyl et de midazolam n'ont pas été analysés chez tous les patients. Malheureusement, la manque du temps et le défi de préparation et transformation des données sur les doses totales de fentanyl et de midazolam pour un nouveau logiciel de pharmacocinétique ne nous ont pas permis de réaliser ces tests. Cependant, lors de l'analyse intérimaire nous avons pu obtenir les résultats préliminaires concernant les simulations pharmacocinétiques du fentanyl pour trois patients de l'étude. Ces simulations permettent de montrer que les simulations PK peuvent être réalisées à partir de nos



patients recrutés aux soins intensifs et la prochaine étape sera de construire un modèle mathématique pharmacocinétique à deux ou trois compartiments et réaliser une relation PK-PD (cinétique et réponse) pour voir comment le Fentanyl et le Midazolam en perfusion continue se distribuent dans l'organisme humain en fonction des facteurs de variabilité décrits ci-dessus.

Cette analyse intérimaire nous a permis de démontrer la faisabilité des méthodes de génotypage CYP3A5 et MDR1, de même que pour la quantification du fentanyl par LCMS (Liquid chromatography-mass spectrometry) avec un mode ESI (electrospray ionization). Les résultats sont présentés dans la section 'Simulation de la pharmacocinétique du Fentanyl'.

## **4.2 Résultats statistiques**

Au cours de l'interprétation de l'incidence du coma iatrogénique, nous avons tenu compte d'une variable qui apportait de la confusion à l'étude. Cette variable est l'administration de propofol, médicament anesthésique couramment utilisé aux soins intensifs. Ainsi, 8 patients chez lesquels le coma pouvait être attribuable à la perfusion au propofol ont dû être exclus de l'analyse descriptive du coma iatrogénique (45 patients analysés), tel que décrit dans la section 3.1. Cependant pour l'interprétation de l'incidence du délirium, nous n'excluons pas ces patients chez qui les doses du propofol causaient le coma médicamenteux (53 patients analysés).

### **4.2.1 Issues cliniques vs données sociodémographiques/personnelles**

À l'aide des analyses univariées, nous avons fait les comparaisons des caractéristiques de base entre les patients qui ont développé un coma

médicamenteux pendant leur séjour aux SI et ceux qui n'en ont pas développé (total de 45 patients). Une association statistiquement significative n'a pas été notée entre les variables sociodémographiques/habitudes personnelles/co-morbidité et le coma iatrogénique.

Aussi, nous retrouvons les comparaisons des caractéristiques de base entre les patients qui ont développé un délirium pendant leur séjour aux SI et ceux qui n'en ont pas développé (total de 53 patients). Une association significative a été détectée entre le délirium et l'histoire de l'hypertension artérielle. Ces résultats sont présentés dans le tableau 9.

		Coma	Sans coma	P - value	Délirium	Sans délirium	P - value
<b>Age moyen</b>		62±15	60±17	0,726	59±16	61±14	0.623
<b>Sexe</b>	<b>Homme</b>	14/21	7/21	0,393	7/23	16/23	0,337
	<b>Femme</b>	13/24	11/24		13/30	17/30	
<b>Apache</b>		20±7	20±5	0,721	19±4	19±8	0,829
<b>Tabagisme actif</b>		12/27	4/18	0,127	15/33	6/20	0.265
<b>Alcoolisme actif</b>		6/27	5/18	0.671	11/33	5/20	0.522
<b>L'histoire de l'hypertension</b>		15/27	9/18	0.714	12/33	13/20	0,043
<b>Dysfonction rénale</b>		9/27	5/18	0,693	13/33	4/20	0,143
<b>Dysfonction hépatique</b>		3/27	1/18	0,640	3/33	1/20	0.585

Tableau 9 : Les résultats d'analyses univariées comparant les caractéristiques de base des sujets qui ont développé le coma (n=45) et le délirium (n=53).

### 4.2.2 Incidence du coma et du délirium

Dans le tableau 10, nous retrouvons l'analyse descriptive de l'incidence du coma iatrogénique et du délirium ; c'est-à-dire le nombre de patients qui ont développé les conditions de coma ou de délirium et chez qui la survenue de ces conditions peut être attribuable à l'usage du fentanyl ou du midazolam en perfusion.

'Outcomes' de l'étude		
Coma	Délirium	Coma&Délirium
27 sujets sur 45	33 sujets sur 53	16 sujets sur 45

*Tableau 10 : Le nombre de patients avec le coma, délirium et avec les deux conditions pendant leur séjour aux SI.*

Parmi les 45 patients à l'étude chez qui l'incidence du coma iatrogénique pouvait être attribuée au fentanyl ou au midazolam administrés (sans l'influence du propofol), 27 patients (60%) ont développé les symptômes du coma iatrogénique. Trente trois patients parmi les 53 analysés pour l'incidence du délirium, soit 62% des patients à l'étude, présentaient les symptômes du délirium. Le 'double point', soit la manifestation des deux conditions à des moments différents, s'est produit chez 16 patients (35,5%).

### 4.2.3 Issues cliniques vs médicaments modulateurs de CYP3A4/3A5 et P-gp

Chez la plupart des patients à l'étude (43 sur 53 (81%)) les paramètres pharmacocinétiques et les concentrations intracérébrales de

fentanyl ou de midazolam étaient sujets à une variable potentiellement importante compte tenu de la co-administration des modulateurs de CYP3A4/3A5 ou de P-gp. Le tableau 11 montre le nombre de patients ayant reçu ces médicaments.

Type de médicament	N de sujets
<b>Inhibiteurs de CYP3A4/3A5</b>	22
<b>Substrats de forte affinité pour CYP3A4/3A5</b>	18
<b>Substrats d'affinité intermédiaire pour CYP3A4/3A5</b>	10
<b>Inhibiteur de P-gp</b>	25
<b>Substrat de P-gp</b>	28
<b>Inducteurs de CYP3A4/3A5 et de Pgp</b>	9

*Tableau 11 : Le nombre de patients recevant les différents types des médicaments pouvant affecter l'activité des CYP3A4/5 ou de la glycoprotéine-P.*

Les médicaments les plus fréquemment administrés étaient ceux qui (indiqués en couleur):

- inhibent l'activité de la glycoprotéine P et des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5;
- représentent le substrat de la glycoprotéine P.

Parmi ces médicaments, on compte les antibiotiques macrolides, analgésique morphine, l'antibiotique metronidazole, l'antifongique fluconazole etc; des molécules largement utilisées en pratique clinique des soins intensifs. Dix patients ont reçu un seul type de modulateur de CYP3A4/3A5 ou de P-gp tandis que 33 sujets en ont reçu plus d'un. Dans le tableau 12, nous avons comparé le type de modulateur de CYP3A4/3A5

et de P-gp reçu chez les patients ayant subi un coma. Une relation statistiquement significative a été détectée entre la fréquence de la survenue de coma iatrogénique et l'administration d'inhibiteurs de CYP3A4/ 3A5 (*test Pearson Khi carré*).

À l'inverse, aucune association significative n'a été notée entre le délirium et l'administration de médicaments modulateurs (*Fisher exact test*) (Tableau 13).

<b>Médicaments modulateurs/Fréquence de coma iatrogénique</b>	<b>P-value</b>
<b>Inhibiteurs de CYP3A4/3A5</b>	0,014
<b>Substrats de forte affinité pour CYP3A4/3A5</b>	0,259
<b>Substrats d'affinité intermédiaire pour CYP3A4/3A5</b>	0,874
<b>Inhibiteur de P-gp</b>	0,465
<b>Substrat de P-gp</b>	0,540

Tableau 12 : Relation entre la fréquence de survenue du coma iatrogénique et l'administration des médicaments – modulateurs de CYP3A/3A5 et/ou de P-gp.

<b>Médicaments modulateurs/Fréquence de délirium</b>	<b>P-value</b>
<b>Inhibiteurs de CYP3A4/3A5</b>	0,454
<b>Substrats de forte affinité pour CYP3A4/3A5</b>	0,283
<b>Substrats d'affinité intermédiaire pour CYP3A4/3A5</b>	0,374
<b>Inhibiteur de P-gp</b>	0,416
<b>Substrat de P-gp</b>	0,416

*Tableau 13 : Relation entre la fréquence du délirium et l'administration des médicaments – modulateurs de CYP3A/3A5 et/ou de P-gp*

#### **4.2.4 Issues cliniques ('outcomes') vs Génotype**

Dans les tableaux 14 et 15, on retrouve respectivement la comparaison de la fréquence du coma iatrogénique et du délirium avec les polymorphismes génétiques des sujets, à l'aide du test statistique univarié Pearson Khi carré. Ce test montre une absence d'association statistiquement significative entre le coma iatrogénique/délirium et les polymorphismes génétiques chez les gens encodant le CYP3A5 et la glycoprotéine-P. En même temps, d'après ce tableau, on constate que la plupart des sujets présentaient une expression intermédiaire de MDR1 et une expression faible de CYP3A5. Le nombre de sujets dans les groupes «expression faible de MDR1», «expression forte de MDR1» et «expression forte de CYP3A5» est faible par rapport aux autres groupes et apparaît comme étant une valeur extrême (soulignés dans le tableau).

Présence de coma	Génotype de MDR1 (P-glycoprotéine)			P-value
	MDR1 expression forte (génotype CC)	MDR1 expression intermédiaire (génotype CT)	MDR1 expression faible (génotype TT)	
non	5 sujets*	9 sujets	4 sujets	0,828
oui	6 sujets	16 sujets	5 sujets	
Présence de coma	Génotype de CYP3A5			P-value
	CYP3A5 expression forte (CYP3A5*1)	CYP3A5 expression faible (CYP3A5*3 et CYP3A5*6)		
non	1 sujets	17 sujets		0,521
oui	3 sujets	24 sujets		

Tableau 14 : Les résultats d'analyses univariées comparant les caractéristiques génomiques des patients ayant développé le coma avec ceux qui n'en n'ont jamais développé.

Présence de délirium	Génotype de MDR1 (P-glycoprotéine)			P-value
	MDR1 expression forte	MDR1 expression intermédiaire	MDR1 expression faible	
non	5 sujets	11 sujets	4 sujets	0,886
oui	8 sujets	20 sujets	5 sujets	
Présence de délirium	Génotype de CYP3A5			P-value
	CYP3A5 expression forte	CYP3A5 expression faible		
non	1 sujets	19 sujets		0,390
oui	4 sujets	29 sujets		

Tableau 15 : Les résultats d'analyses univariées comparant les caractéristiques génomiques des patients ayant développé le délirium avec ceux qui n'en n'ont jamais développé.

- Les valeurs soulignées indiquent des valeurs extrêmes.

#### **4.2.5 Simulation de la pharmacocinétique du fentanyl**

Dans un modèle compartimental nous avons effectué une analyse intérimaire de la pharmacocinétique du fentanyl. Grâce à la mesure du taux de fentanyl dans le sérum sanguin il était possible pour nous d'étudier la distribution de fentanyl et de définir un modèle mathématique de la pharmacocinétique du fentanyl.

Une relation non linéaire dans ce modèle traduit des mécanismes de métabolisation saturables (transport actif trans membranaire, activation métabolique, liaisons aux protéines du plasma) ou de compartiments. La demi-vie est variable, avec plusieurs valeurs tests appelées  $t_{1/2a}$  ,  $t_{1/2b}$ .

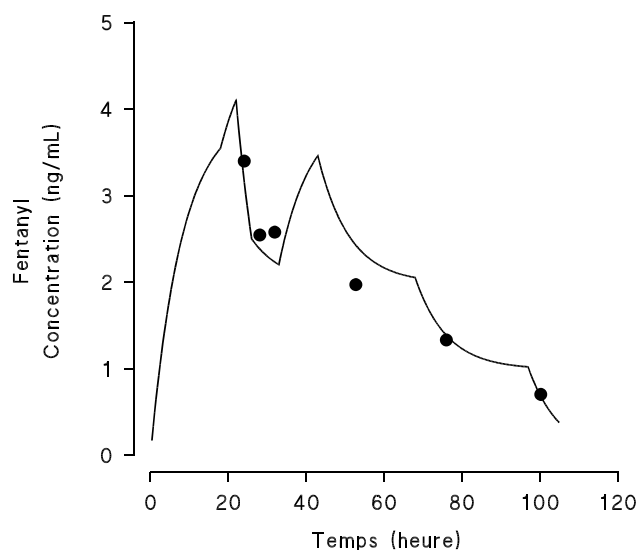
Les figures 3 à 5 présentent trois exemples de simulation de la pharmacocinétique du fentanyl. Les concentrations de fentanyl observées chez nos patients ont été comparées à une simulation de la pharmacocinétique prédite au laboratoire sur la base du modèle compartimental fait à l'aide du logiciel '*Edfast*'. L'analyse des niveaux plasmatiques de fentanyl a été effectuée par la méthode LC - MS de (Liquid chromatography-mass spectrometry) avec un mode ESI (electrospray ionization), décrit plus en détails dans l'annexe #1.



### Patient #1

Données PK

Paramètres PK	Vc	Ke	CL	Vss	V $\beta$	$\alpha$	$\beta$	t1/2 $\alpha$	t1/2 $\beta$
Valeurs	658 L	0.191	126	1016 L	1016 L	112	0.123	0.006 h	5.6 h



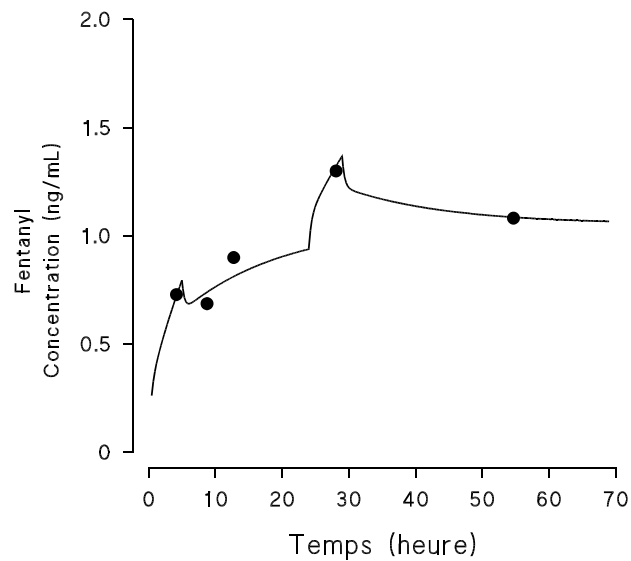
*Figure 3 : Visualisation graphique de la modélisation de la pharmacocinétique du fentanyl (patient #1). Simulation au laboratoire (courbe) et concentrations observées chez le patient (cercles). Le temps 0 indique le début de la perfusion du fentanyl.*

Le patient #1 présentait des concentrations plasmatiques de fentanyl plus élevées comparativement aux deux autres patients, et il est demeuré dans le coma durant toute la période des prélèvements d'échantillons sanguins.

## **Patient 2**

Données PK

Paramètres PK	Vc	Ke	CL	Vss	V $\beta$	$\alpha$	$\beta$	t1/2 $\alpha$	t1/2 $\beta$
Valeurs	111 L	0.429	47 L/h	629 L	725 L	2,75	0.065	0.25 h	10.6 h



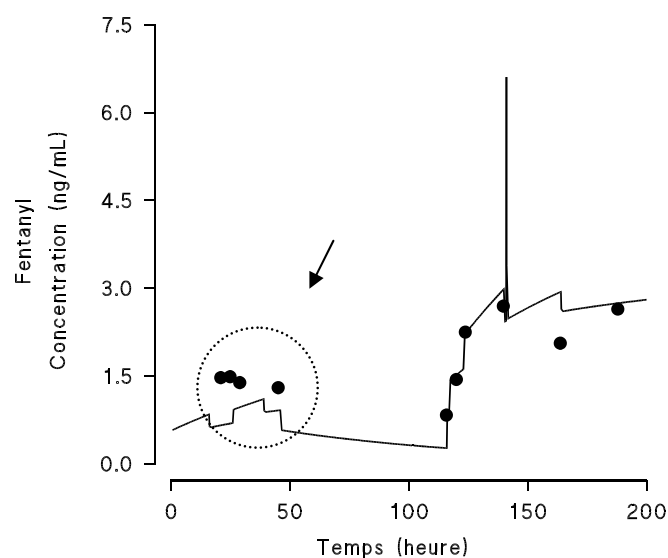
*Figure 4 : Visualisation graphique de la modélisation de la pharmacocinétique du fentanyl (patient #2). Simulation au laboratoire (courbe) et concentrations observées chez le patient (cercles). Le temps 0 indique le début de la perfusion du fentanyl.*

Chez le patient #2, les premières concentrations plasmatiques de fentanyl observées étaient plutôt faibles. À ce moment, le patient était en délirium mais lors des prélèvements à concentrations plus élevées, il était dans le coma.

### **Patient 3**

Données PK

Paramètres PK	Vc	Ke	CL	Vss	V $\beta$	$\alpha$	$\beta$	t1/2 $\alpha$	t1/2 $\beta$
Valeurs	78 L	2.78	21 L/h	1498 L	1498 L	11,3	0.01	0.06 h	63 h



*Figure 5: Visualisation graphique de la modélisation de la pharmacocinétique du fentanyl (patient #3). Simulation au laboratoire (courbe) et concentrations observées chez le patient (cercles). Le temps 0 indique le début de la perfusion du fentanyl.*

Chez le patient #3, le fluconazole (un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4) avait été administré après le début de la perfusion du fentanyl, ce qui peut expliquer pourquoi les concentrations observées (dans le cercle en pointillé) étaient plus élevées que les concentrations prédites.

## 5 Discussion

Les effets indésirables des médicaments tels que le coma iatrogénique et le délirium représentent des problématiques importantes en clinique. Plusieurs facteurs potentiels peuvent contribuer à leur développement : l'âge des patients, leur niveau de fonction rénale et hépatique, ainsi que les interactions médicamenteuses parmi les nombreux agents pharmaceutiques utilisés de routine. Certaines interactions médicamenteuses et métaboliques sont généralisables à tous les patients admis aux soins intensifs. Parmi les plus communes, les interactions sur la base des déterminants majeurs influençant le métabolisme et le transport membranaire des médicaments, comme les enzymes appartenant à la grande superfamille des cytochromes P-450 et les transporteurs membranaires ABC. L'importance de leur rôle dans la variabilité interindividuelle dans la réponse aux médicaments est largement établie. Toutefois, ces facteurs de variabilité n'ont jamais été corrélés avec les effets cliniques des médicaments chez les patients gravement malades se trouvant aux soins intensifs chez qui il y a une prescription de fentanyl et/ou de midazolam en perfusion continue. Lorsque les effets secondaires du médicament surviennent, nous accusons souvent la dose du médicament, tandis que les facteurs de variabilité interindividuelle qui peuvent déterminer la concentration plasmatique ou la concentration intracérébrale du médicament plutôt que la dose administrée, restent ignorés.

Tel que mentionné dans la section 3.1, le fentanyl et le midazolam sont largement utilisés en clinique aux soins intensifs pour la sédation et l'analgésie, et démontrent une affinité en tant que substrats pour les isoenzymes de P-450. Plusieurs substrats de CYP3A4/3A5 sont aussi des substrats pour la P-gp, ce qui est le cas pour le fentanyl et le midazolam. La P-gp et les enzymes P-450 peuvent être modulés par une panoplie d'agents pharmacologiques parmi lesquels on compte les médicaments

utilisés de routine aux SI, comme certains antibiotiques (metronidazole, macrolides, cephalosporines etc.), antifongiques (fluconazole, ketonazole), antilipidiques (lipitor) etc. Les objectifs principaux de cette étude étaient donc d'explorer la relation entre les facteurs de variabilité : les polymorphismes génétiques de l'isoenzyme CYP3A5 et de la glycoprotéine P; la co-administration de substrats de forte affinité/inhibiteurs des CYP3A4/3A5 et de la glycoprotéine P; l'âge, le sexe, la co-morbidité, les habitudes personnelles des patients et les issues cliniques : coma iatrogénique et délirium.

Ce projet est encore à ses débuts. Si nos hypothèses voulant que le polymorphisme génétique de CYP3A5/MDR1 et les interactions médicamenteuses soient impliqués dans le mécanisme de développement du coma iatrogénique s'avéraient valides, nous pourrions expliquer pourquoi la réponse des patients au fentanyl ou au midazolam est si variable malgré l'ajustement des doses des médicaments. Il serait possible d'élaborer nos hypothèses pour étudier la corrélation entre les concentrations plasmatiques du fentanyl et du midazolam en perfusion avec leurs doses administrées, sur la base du modèle pharmacocinétique compartimental, en tenant compte de ces facteurs de variabilité. Les méthodes pour la quantification du fentanyl par LC-MS ont déjà démontré, dans cette étude, la faisabilité de la modélisation de la pharmacocinétique du fentanyl à partir des concentrations plasmatiques chez nos patients.

## **5.1 Devis et méthodes**

Pour atteindre nos objectifs, une étude prospective a été proposée, compte tenu de la nécessité de la saisie et de l'interprétation quotidienne des données cliniques ainsi que la collecte des échantillons sanguins en temps réel. La nature de l'étude était strictement observationnelle et aucune intervention n'était nécessaire.

Plusieurs problèmes ont été rencontrés pendant la conception et le déroulement de l'étude, qui ont mis la faisabilité de l'étude au défi. Le volume de patients hospitalisés a diminué dû à la fermeture de la partie médicale des SI, alors nous étions limités pour le recrutement des sujets à la partie chirurgicale seulement. Toutefois, ce biais de sélection ne semble pas avoir influencé de façon importante l'échantillon étudié, car la population dans la partie chirurgicale des SI était hétérogène (pas seulement des patients ayant subi une chirurgie). En fait, seulement le volume de patients était affecté. De plus, le début de la perfusion, soit notre temps 0 (début des prélèvements de sang et établissement des paramètres PK de base) était difficile à saisir puisque la perfusion débutait souvent en dehors des soins intensifs (urgence, salle opératoire etc.). Le processus d'engagement du patient dans l'étude pouvait être assez long puisque le consentement était demandé, la plupart du temps, auprès des familles des patients dont la présence était limitée par les heures de visites établies aux SI.

Le calcul de la puissance à l'aide des tests statistiques nous a suggéré qu'un échantillon de 400 patients serait nécessaire pour pouvoir détecter une relation statistiquement significative entre l'incidence du coma et les facteurs indépendants. Par contre, le suivi quotidien des patients pendant plus de 10 mois nous a permis de recruter seulement 53 patients parmi les 132 éligibles. Toutefois, le taux de non-participation n'a pas dépassé la norme nationale établie par le CCCTG. Par conséquent, nous pouvons constater que les méthodes et les procédures nécessaires pour cette étude étaient tout à fait acceptables par les patients ou leurs familles.

## 5.2 Descriptions obtenues.

Nous croyons que notre échantillon était représentatif de l'ensemble des patients admis aux soins intensifs médicaux et chirurgicaux de l'Hôpital Maisonneuve–Rosemont, étant donné la base sociodémographique des patients et les points de l'échelle APACHE. La sévérité de la maladie à l'admission de nos patients était hétérogène et présentait un score moyen de  $19 \pm 6$  points. Ces données sont comparables à la population générale des SI. Toutefois, nous devons constater que la durée moyenne du séjour aux soins intensifs chez les patients à l'étude était plus longue (7,5 jours) que la durée moyenne (3,7 jours (Zimmerman, Kramer et al. 2006)) du séjour de l'ensemble des patients admis aux SI. Autrement dit, les patients dans notre échantillon étaient plus malades et donc restaient plus longtemps aux soins intensifs que les autres. Il faut donc tenir compte de ce biais de sélection, probablement attribuable au fait que les patients les plus malades sont ceux qui ont généralement besoin de perfusion de fentanyl ou de midazolam.

L'âge moyen des patients était de  $59 \pm 15$  ans, ce qui représente une population assez âgée. Ceci peut impliquer une baisse de fonctionnement des mécanismes physiologiques, ce qui peut altérer le profil ADME des patients.

Un point à considérer est que l'administration du propofol est une variable confondante dont l'effet peut rendre les patients comateux, masquant ainsi les symptômes du coma ou du délirium attribuables au fentanyl et/ou au midazolam. Dans notre étude, 42 patients (79%) ont reçu le propofol en perfusion ou bolus (au moins une journée) pendant leur séjour aux SI. Huit parmi ceux-ci ont reçu des doses thérapeutiques (décrites en détails dans la section 'Matériels et méthodes'), qui peuvent causer une sédation profonde, soit un coma médicamenteux. Ces 8 sujets

ont été éliminés de l'analyse de l'incidence du coma. Cependant, ces 8 sujets ont été inclus dans l'analyse de l'incidence de délirium car le coma iatrogénique due au propofol ne représente pas une confondante dans l'évaluation de délirium tel que discuté dans la section 'Propofol'.

Bien que le propofol n'influence pas la pharmacocinétique des opiacés ou des benzodiazépines (annexe #3), il influence de façon importante l'interprétation d'un effet clinique morbide tel que le coma iatrogénique. Le fait de recevoir du propofol en perfusion devrait constituer un critère d'exclusion pour des études éventuelles, dû à la confondante que cela peut introduire dans l'interprétation de l'incidence du coma iatrogénique et des facteurs qui l'influencent.

### **5.3 Discussion de l'ensemble des résultats**

Les résultats obtenus dans cette étude observationnelle nous permettent d'objectiver la contribution des facteurs de variabilité indépendants annoncés ci-dessus, aux effets cliniques médicamenteux tels que le coma iatrogénique et le délirium

60 % des patients recrutés ont développé les symptômes du coma iatrogénique qui peuvent être attribués à l'administration du fentanyl, du midazolam ou des deux administrés simultanément. 62 % des patients ont développé les symptômes du délirium. La manifestation des deux conditions (à des moments différents) pendant le séjour aux SI a été notée chez 35,5% des patients. La fréquence accrue des complications morbides observée dans cette étude a déjà été décrite dans des études antérieures (Ouimet, Kavanagh et al. 2007).

Les données de la littérature portant sur l'évaluation de la pharmacocinétique des opiacés ou des benzodiazépines en perfusion chez les patients gravement malades sont souvent limitées. Hartwig et al ont



exploré la corrélation du niveau de sédation avec les niveaux sériques du fentanyl et du midazolam chez les patients pédiatriques (Hartwig, Roth et al. 1991). L'efficacité de la sédation continue combinée fentanyl/midazolam a été démontrée chez ces patients pour qui la dose des médicaments a été ajustée en fonction de la profondeur de la sédation. La corrélation entre la dose du midazolam et le niveau sérique n'était pas significative (Hartwig, Roth et al. 1991). En même temps, les effets cliniques du midazolam corrélaient significativement avec sa concentration sérique. Aussi chez les enfants, Katz et Kelly ont décrit les paramètres pharmacocinétiques du fentanyl en perfusion et ont noté la variabilité dans le dosage du fentanyl pour atteindre un niveau de sédation similaire chez tous les sujets (Katz and Kelly 1993). Les enzymes P-450 et les transporteurs ABC n'ont pas été considérés dans ces études comme des facteurs majeurs influençant le devenir des médicaments dans l'organisme humain. Dans notre étude, cette dimension était introduite dans l'analyse descriptive et univariée avec les variables dépendantes (coma iatrogénique et délirium).

Aucune association statistiquement significative entre le profil génomique des patients (CYP3A5 et MDR1) et la survenue de coma/délirium n'a été observée dans notre étude. Par contre, les analyses descriptives suggèrent un manque d'effectifs dans les groupes de comparaison «expression faible de MDR1», «expression forte de MDR1» et «expression forte de CYP3A5» par rapport aux groupes «expression intermédiaire de MDR1» et «expression faible de CYP3A5». Ces données reflètent toutefois les normes observées dans la population générale selon la littérature et décrites dans la section 1.2. Le génotype CC de la glycoprotéine-P (expression forte) est considérablement plus fréquent chez la population de race noire comparativement aux populations caucasienne et asiatique (Ameyaw, Regateiro et al. 2001; Kim, Leake et al. 2001; Schaeffeler, Eichelbaum et al. 2001). Environ 25 à 30% des caucasiens

américains possèdent le génotype CC ou CT (Cascorbi, Gerloff et al. 2001; Kim, Leake et al. 2001; Schwab, Eichelbaum et al. 2003). Compte tenu de la grande majorité de personnes de race blanche dans notre échantillon (50 sujets vs 1 sujet de race noire et 2 sujets de races autres que blanche et noire), il est logique de constater que l'expression forte du gène MDR1 est rare parmi nos patients. De même, l'isoenzyme CYP3A5 est hautement exprimée (l'allèle *CYP3A5\*1*) chez seulement 10 à 30% des caucasiens. (Aoyama, Yamano et al. 1989; Wrighton, Brian et al. 1990; Schuetz, Beach et al. 1994; Kuehl, Zhang et al. 2001; van Schaik, van der Heiden et al. 2002). Pour la même raison, nous constatons un faible nombre de sujets ayant une expression forte du gène CYP3A5 dans notre échantillon. Cette observation suggère l'impossibilité de détecter une association significative due à un manque d'effectifs dans les groupes de comparaison «expression faible de MDR1», «expression forte de MDR1» et «expression forte de CYP3A5». L'ajustement des doses des médicaments en fonction de l'expression de ces gènes est problématique puisque les tests pharmacogénétiques ne sont pas effectués de routine avant la prescription du traitement. Tout de même, puisque la grande majorité de nos patients étant de race blanche (50 sujets), un niveau d'expression faible de CYP3A5 et de P-gp chez eux était prévisible. Nous concluons ainsi qu'un échantillon plus grand et plus hétérogène en termes de polymorphismes génétiques serait nécessaire afin de réévaluer l'association entre ces polymorphismes et l'incidence du coma ou du délirium.

Chez la plupart des patients à l'étude, nous avons observé la co-administration de médicaments capables de modifier les paramètres pharmacocinétiques ou le transport intracérébral du fentanyl ou du midazolam. Nous avons détecté une relation statistiquement significative entre la fréquence de la survenue de coma iatrogénique et l'administration d'inhibiteurs de CYP3A4/3A5. Parmi ces médicaments-modulateurs, nous retrouvons les antibiotiques macrolides (*Clarithromycine*, *Érythromicine* et

*Télithromycine*), *Metronidazole*, l'antifongique *Fluconazole*, *Kétoconazole*; un anti-histaminique *Cimétidine*. Ces données reflètent la situation actuelle où les agents pharmacologiques mentionnés ci-dessus sont largement co-administrés chez les patients recevant déjà des sédatifs et des analgésiques.

Le metronidazole est un antibiotique couramment utilisé dans les unités de soins intensifs, particulièrement au Québec, à cause de l'incidence et de la sévérité des infections au *Clostridium Difficile*. Un agent antimycotique, le fluconazole, est aussi un agent très fréquemment administré aux SI. Pourtant, l'ajustement des doses des médicaments en fonction de leur interaction potentielle avec les cytochromes CYP3A ou avec la P-gp se fait rarement en clinique (Molden, Garcia et al. 2005). Ceci est vrai en pratique à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, malgré la présence régulière de pharmaciens cliniques aux soins intensifs. Nous pouvons donc constater, que sur le plan clinique, la co-administration de médicaments modulateurs des CYP3A en même temps que le fentanyl et le midazolam est le plus fréquemment associée à un coma iatrogénique, ce qui n'avait jamais été observé dans les études antérieures. On note aussi, dans les descriptions obtenues, l'administration fréquente de substrats de la P-gp; soient les antibiotiques macrolides et la morphine. Ces molécules sont aussi largement utilisées en pratique clinique des soins intensifs que le metronidazole ou le fluconazole.

Nous n'avons pas observé de relation statistiquement significative entre la co-administration de médicaments modulateurs et le développement du délirium. Compte tenu du fait que le coma médicamenteux chez un patient aux SI triple le risque de développer le délirium (Ouimet, Kavanagh et al. 2007), la co-administration de médicaments modulateurs de CYP3A4\3A5 serait parmi les risques potentiels de développer le délirium par le biais du coma.

Après avoir fait les comparaisons des caractéristiques de base entre les patients qui ont développé un coma médicamenteux et un délirium pendant leur séjour aux SI et ceux qui n'en ont pas développé, nous n'avons pas détecté une association statistiquement significative entre le sexe, la dysfonction rénale et hépatique, le score APACHE à l'admission et l'âge des patients avec le développement de coma. De la même manière, le sexe, l'histoire de tabagisme et de l'histoire de consommation excessive d'alcool, la dysfonction rénale et hépatique, le score à l'admission APACHE et l'âge des patients n'ont pas été associés au développement de délirium. Toutefois, nous avons noté une association significative entre l'hypertension artérielle et le développement de délirium ( $p \text{ value} = 0,043$ ). Le résultat significatif obtenu concorde avec celui d'études antérieures sur l'incidence du délirium ( $p \text{ value} = 0,04$ ) (Dubois, Bergeron et al. 2001). L'hypertension artérielle était fortement reliée au délirium dans la population étudiée dans cette étude, ainsi que l'histoire de l'alcoolisme, le tabagisme et le niveau anormal de bilirubine qui ont été identifiés dans l'analyse multivariée comme étant également des facteurs de risque pour le délirium. Un échantillon plus grand (260 sujets aux SI) a été étudié dans cette étude. Apparemment, une puissance insuffisante de notre échantillon (53 sujets) ne nous a pas permis de confirmer l'association statistiquement significative entre ces autres facteurs de risque et le délirium.

Parmi nos objectifs, nous voulions démontrer la faisabilité de la modélisation de la pharmacocinétique du fentanyl en perfusion à partir des échantillons plasmatiques de nos patients. Les résultats préliminaires ont suggéré cette faisabilité, ainsi que la comparaison du graphique de PK observé dans 'la vraie vie' avec celle prédite au laboratoire à l'aide d'un modèle compartimental. De grandes variations individuelles existent, mal expliquées, même en dehors des causes citées plus haut : absorption irrégulière, distribution variable suivant la composante lipidique, élimination réduite par toxicité ou pathologie hépatique ou rénale

préexistante, liaison protéique variable spontanément ou en raison de l'interaction avec d'autres médicaments).

À l'aide de l'exemple de trois patients, nous pouvons visualiser les graphiques de simulation de la pharmacocinétique du fentanyl et corrélérer les modèles de pharmacocinétiques obtenues avec les effets cliniques observés. Il est logique de constater que les patients dans le coma présentent des concentrations sériques de fentanyl plus élevées par rapport aux patients présentant un délirium. Toutefois, lorsque le fluconazole (inhibiteur de l'activité de CYP3A4) était administré, nous avons pu constater son impact sur les concentrations de fentanyl observées (augmentation) chez notre patient (patient #3) par rapport aux concentrations prédites au laboratoire.

Toutefois, ces corrélations ne fonctionnent pas toujours et cela pour diverses raisons. D'abord, les concentrations plasmatiques ne sont pas toujours un bon indicateur des concentrations intra tissulaires lorsque les médicaments sont transportés par divers transporteurs comme la P-gp. De plus, une interaction médicamenteuse peut entraîner des modifications des concentrations qui n'apparaissent pas majeures au niveau sérique, mais qui peuvent l'être au niveau intracellulaire, ce qui déterminera finalement l'effet clinique du médicament.

La modélisation de la pharmacocinétique du fentanyl dans cette étude peut constituer une première étape dans l'étude de la relation pharmacocinétique-pharmacodynamie sur la base des concentrations plasmatiques des médicaments en perfusion observées chez les patients gravement malades.

## 6 Conclusion

Notre étude a démontré que les patients qui reçoivent du midazolam et du fentanyl en perfusion continue et chez qui les inhibiteurs de CYP3A4/3A5 ont été co-administrés sont plus à risque pour la survenue de coma iatrogénique. Une trop grande ou trop longue sédation met les patients à risque pour une durée de séjour aux soins intensifs et hospitalier plus long. Nous croyons que les facteurs de variabilité, tels que les isoenzymes de la grande superfamille P-450 et les transporteurs membranaires ABC, constituent potentiellement des facteurs majeurs dans la survenue d'effets indésirables aux SI. Il est logique de constater que les médicaments étiquetés sous le nom 'inhibiteurs de CYP3A4/3A5' tels que le metronidazole ou la fluconazole sont ceux qu'on utilise largement en pratique clinique des soins intensifs pour le traitement des pathologies morbides tels que les infections bactériennes ou fongiques etc.

Pourtant, chez les patients qui ont reçu les médicaments-modulateurs de l'activité enzymatique nous n'avons pas détecté une relation significative avec délirium.

L'incidence de coma iatrogénique était de 60% chez les patients recevant le fentanyl, le midazolam ou l'association des deux et en perfusion continue. L'incidence de délirium était de 62%.

On constate également l'absence d'une association significative entre le profil génomique des patients et la survenue de coma ou délirium. Il se peut qu'un manque d'effectifs dans les groupes de comparaison pour certaines expressions génomiques ait influencé les résultats. Un échantillon plus grand et plus diversifié en termes d'expression génomique de 3A5 et de MDR1 sera nécessaire pour étudier l'impact du profil génomique des patients sur la survenue du coma iatrogénique et du délirium.

Notre étude confirme le fait identifié dans d'autres publications que l'hypertension artérielle est reliée à la survenue de délirium.

Il est donc important de gérer la quantité d'analgésiques et de sédatifs administrés, de façon responsable. Une meilleure compréhension des interactions médicamenteuses chez les patients recevant une polythérapie : le fentanyl ou le midazolom en perfusion avec les médicaments-modulateurs de l'activité enzymatique pourrait aider à mieux identifier les patients plus à risque de développer des complications morbides mais potentiellement réversibles. L'importance des interactions médicamenteuses entre les inhibiteurs et les substrats de CYP3A4/3A5 s'applique donc à la pratique clinique des soins intensifs.

Il reste du travail à faire afin d'élucider la corrélation entre les doses administrées et les concentrations plasmatiques du fentanyl et du midazolam comme mesure phénotypique de l'activité des CYP3As et de la glycoprotéine-P, en tenant compte de la co-administration de médicaments modulateurs ou de l'influence du polymorphisme génétique des CYP3A5 et de la glycoprotéine P.

L'ensemble de ces résultats démontre que, contrairement au profil génomique, les effets des interactions médicamenteuses entre les inhibiteurs CYP3A4/CYP3A5 et le fentanyl/midazolam peuvent être plus facilement identifiés et sont prévisibles. Ces résultats seront essentiels aux praticiens-intensivistes dans le choix d'une thérapie pharmacologique appropriée pour prévenir les complications morbides comme le coma iatrogénique et le délirium.

## 7 Bibliographie

- Ameyaw, M. M., F. Regateiro, et al. (2001). "MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity." Pharmacogenetics **11**(3): 217-221.
- Aoyama, T., S. Yamano, et al. (1989). "Cytochrome P-450 hPCN3, a novel cytochrome P-450 IIIA gene product that is differentially expressed in adult human liver. cDNA and deduced amino acid sequence and distinct specificities of cDNA-expressed hPCN1 and hPCN3 for the metabolism of steroid hormones and cyclosporine." J Biol Chem **264**(18): 10388-10395.
- Bergeron, N., M. J. Dubois, et al. (2001). "Intensive Care Délirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool." Intensive Care Med **27**(5): 859-864.
- Buxton, I. L. O. (2009). "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Action, and Elimination." Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics **11**.
- Cascorbi, I., T. Gerloff, et al. (2001). "Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects." Clin Pharmacol Ther **69**(3): 169-174.
- Cirella, V. N., C. B. Pantuck, et al. (1987). "Effects of cyclosporine on anesthetic action." Anesth Analg **66**(8): 703-706.
- Cordon-Cardo, C., J. P. O'Brien, et al. (1989). "Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites." Proc Natl Acad Sci U S A **86**(2): 695-698.
- D. Allorge , M.-A. L. (2004). "La pharmacogénétique ou la promesse d'une médecine personnalisée : variations du métabolisme et du transport des médicaments." Annales de Biologie Clinique **Volume 62**(Numéro 5): 499-511.
- Dorne, J. L., K. Walton, et al. (2003). "Human variability in CYP3A4 metabolism and CYP3A4-related uncertainty factors for risk assessment." Food Chem Toxicol **41**(2): 201-224.
- Dubois, M. J., N. Bergeron, et al. (2001). "Délirium in an intensive care unit: a study of risk factors." Intensive Care Med **27**(8): 1297-1304.
- Ely, E. W., B. Truman, et al. (2003). "Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)." Jama **289**(22): 2983-2991.
- Feierman, D. E. and J. M. Lasker (1996). "Metabolism of fentanyl, a synthetic opioid analgesic, by human liver microsomes. Role of CYP3A4." Drug Metab Dispos **24**(9): 932-939.



- Fromm, M. F. (2002). "The influence of MDR1 polymorphisms on P-glycoprotein expression and function in humans." Adv Drug Deliv Rev **54**(10): 1295-1310.
- Fulton, B. and E. M. Sorkin (1995). "Propofol. An overview of its pharmacology and a review of its clinical efficacy in intensive care sedation." Drugs **50**(4): 636-657.
- Gorski, J. C., S. D. Hall, et al. (1994). "Regioselective biotransformation of midazolam by members of the human cytochrome P450 3A (CYP3A) subfamily." Biochem Pharmacol **47**(9): 1643-1653.
- Guengerich, F. P. (1999). "Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism." Annu Rev Pharmacol Toxicol **39**: 1-17.
- Hamabe, W., T. Maeda, et al. (2006). "P-glycoprotein ATPase activating effect of opioid analgesics and their P-glycoprotein-dependent antinociception in mice." Pharmacol Biochem Behav **85**(3): 629-636.
- Hartwig, S., B. Roth, et al. (1991). "Clinical experience with continuous intravenous sedation using midazolam and fentanyl in the paediatric intensive care unit." Eur J Pediatr **150**(11): 784-788.
- Henthorn, T. K., Y. Liu, et al. (1999). "Active transport of fentanyl by the blood-brain barrier." J Pharmacol Exp Ther **289**(2): 1084-1089.
- Hoffmeyer, S., O. Burk, et al. (2000). "Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo." Proc Natl Acad Sci U S A **97**(7): 3473-3478.
- Huang, W., Y. S. Lin, et al. (2004). "Evidence of significant contribution from CYP3A5 to hepatic drug metabolism." Drug Metab Dispos **32**(12): 1434-1445.
- Hung, C. C., C. C. Chen, et al. (2008). "Functional evaluation of polymorphisms in the human ABCB1 gene and the impact on clinical responses of antiepileptic drugs." Pharmacogenet Genomics **18**(5): 390-402.
- Jacobi, J., G. L. Fraser, et al. (2002). "Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult." Crit Care Med **30**(1): 119-141.
- Jerdi, M. C., Y. Daali, et al. (2004). "A simplified analytical method for a phenotyping cocktail of major CYP450 biotransformation routes." J Pharm Biomed Anal **35**(5): 1203-1212.
- Jounaidi, Y., V. Hyrilles, et al. (1996). "Detection of CYP3A5 allelic variant: a candidate for the polymorphic expression of the protein?" Biochem Biophys Res Commun **221**(2): 466-470.

- Kartner, N., J. R. Riordan, et al. (1983). "Cell surface P-glycoprotein associated with multidrug resistance in mammalian cell lines." Science **221**(4617): 1285-1288.
- Katz, R. and H. W. Kelly (1993). "Pharmacokinetics of continuous infusions of fentanyl in critically ill children." Crit Care Med **21**(7): 995-1000.
- Katz, R. T., A. J. Haig, et al. (1992). "Long-term survival, prognosis, and life-care planning for 29 patients with chronic locked-in syndrome." Arch Phys Med Rehabil **73**(5): 403-408.
- Kharasch, E. D., C. Hoffer, et al. (2004). "Quinidine as a probe for the role of p-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of fentanyl." J Clin Pharmacol **44**(3): 224-233.
- Kim, R. B., B. F. Leake, et al. (2001). "Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans." Clin Pharmacol Ther **70**(2): 189-199.
- Kress, J. P., A. S. Pohlman, et al. (2000). "Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation." N Engl J Med **342**(20): 1471-1477.
- Kuehl, P., J. Zhang, et al. (2001). "Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression." Nat Genet **27**(4): 383-391.
- Kurata, Y., I. Ieiri, et al. (2002). "Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein." Clin Pharmacol Ther **72**(2): 209-219.
- Kusuhara, H. and Y. Sugiyama (2004). "Efflux transport systems for organic anions and cations at the blood-CSF barrier." Adv Drug Deliv Rev **56**(12): 1741-1763.
- Kusuhara, H. and Y. Sugiyama (2005). "Active efflux across the blood-brain barrier: role of the solute carrier family." NeuroRx **2**(1): 73-85.
- Lin, Y. S., A. L. Dowling, et al. (2002). "Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism." Mol Pharmacol **62**(1): 162-172.
- Loscher, W. and H. Potschka (2005). "Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family." NeuroRx **2**(1): 86-98.
- Lown, K. S., J. C. Kolars, et al. (1994). "Interpatient heterogeneity in expression of CYP3A4 and CYP3A5 in small bowel. Lack of prediction by the erythromycin breath test." Drug Metab Dispos **22**(6): 947-955.
- Malcolm Rowland, T. N. T. (2009). "Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications, Fourth Edition ".

- Marquis, F., S. Ouimet, et al. (2007). "Individual délirium symptoms: do they matter?" Crit Care Med **35**(11): 2533-2537.
- Mercer, S. L., H. E. Hassan, et al. (2006). "Opioids and efflux transporters. Part 1: P-Glycoprotein substrate activity of N-substituted analogs of meperidine." Bioorg Med Chem Lett.
- Meyer, N. J. and J. B. Hall (2006). "Brain dysfunction in critically ill patients--the intensive care unit and beyond." Crit Care **10**(4): 223.
- Molden, E., B. H. Garcia, et al. (2005). "Co-prescription of cytochrome P450 2D6/3A4 inhibitor-substrate pairs in clinical practice. A retrospective analysis of data from Norwegian primary pharmacies." Eur J Clin Pharmacol **61**(2): 119-125.
- Murayama, N., M. Minoshima, et al. (2007). "Involvement of human cytochrome P450 2B6 in the omega- and 4-hydroxylation of the anesthetic agent propofol." Xenobiotica **37**(7): 717-724.
- Murphy, M. R., C. C. Hug, Jr., et al. (1983). "Dose-independent pharmacokinetics of fentanyl." Anesthesiology **59**(6): 537-540.
- Nakamura, Y., S. Ikeda, et al. (1997). "Function of P-glycoprotein expressed in placenta and mole." Biochem Biophys Res Commun **235**(3): 849-853.
- Ouimet, S., B. P. Kavanagh, et al. (2007). "Incidence, risk factors and consequences of ICU délirium." Intensive Care Med **33**(1): 66-73.
- Ouimet, S., R. Riker, et al. (2007). "Subsyndromal délirium in the ICU: evidence for a disease spectrum." Intensive Care Med.
- Ouimet Sébastien , S. A., Don-Kelena Awissi, Marie-Ève Cossette, Jean Gelinas, Martine Leblanc, Martin Légaré, François Marquis, Jeanne Teitelbaum, et Yoanna Skrobik (2006). "Délirium prevention strategies: targeting and improving outcomes." Abstract Barcelona ICM.
- Patki, K. C., L. L. Von Moltke, et al. (2003). "In vitro metabolism of midazolam, triazolam, nifedipine, and testosterone by human liver microsomes and recombinant cytochromes p450: role of cyp3a4 and cyp3a5." Drug Metab Dispos **31**(7): 938-944.
- Plum, F. and J. B. Posner (1972). "The diagnosis of stupor and coma." Contemp Neurol Ser **10**: 1-286.
- Plum, F. and J. B. Posner (2009). "The diagnosis of stupor and coma." Contemp Neurol Ser **10**(Fourth edition): 1-286.
- Polli, J. W., S. A. Wring, et al. (2001). "Rational use of in vitro P-glycoprotein assays in drug discovery." J Pharmacol Exp Ther **299**(2): 620-628.

- Regev, R., H. Katzir, et al. (2007). "Modulation of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by acceleration of passive drug permeation across the plasma membrane." Febs J **274**(23): 6204-6214.
- Rendic, S. and F. J. Di Carlo (1997). "Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors." Drug Metab Rev **29**(1-2): 413-580.
- Roerig, D. L., S. B. Ahlf, et al. (1994). "First pass uptake in the human lung of drugs used during anesthesia." Adv Pharmacol **31**: 531-549.
- Schaeffeler, E., M. Eichelbaum, et al. (2001). "Frequency of C3435T polymorphism of MDR1 gene in African people." Lancet **358**(9279): 383-384.
- Schnakers, C., et al. (2004). Diagnosis and investigation of altered states of consciousness/Diagnostic et évaluation des états de conscience altérée. Paris, FRANCE, Elsevier.
- Schuetz, J. D., D. L. Beach, et al. (1994). "Selective expression of cytochrome P450 CYP3A mRNAs in embryonic and adult human liver." Pharmacogenetics **4**(1): 11-20.
- Schwab, M., M. Eichelbaum, et al. (2003). "Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter." Annu Rev Pharmacol Toxicol **43**: 285-307.
- Sessler, C. N., M. S. Gosnell, et al. (2002). "The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients." Am J Respir Crit Care Med **166**(10): 1338-1344.
- Shafer, S. L. and J. R. Varvel (1991). "Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection." Anesthesiology **74**(1): 53-63.
- Skrobik, Y. (2009). "Déliirium prevention and treatment." Crit Care Clin **25**(3): 585-591, x.
- Somma, J., A. Donner, et al. (1998). "Population pharmacodynamics of midazolam administered by target controlled infusion in SICU patients after CABG surgery." Anesthesiology **89**(6): 1430-1443.
- Stevens, R. D. and P. A. Nyquist (2006). "Coma, déliirium, and cognitive dysfunction in critical illness." Crit Care Clin **22**(4): 787-804; abstract x.
- Stevens, R. D. and P. J. Pronovost (2006). "The spectrum of encephalopathy in critical illness." Semin Neurol **26**(4): 440-451.
- Sztark, F. and F. Lagneau (2008). "[Agents for sedation and analgesia in the intensive care unit]." Ann Fr Anesth Reanim **27**(7-8): 560-566.

- Tateishi, T., Y. Krivoruk, et al. (1996). "Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation." Anesth Analg **82**(1): 167-172.
- Thiebaut, F., T. Tsuruo, et al. (1987). "Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues." Proc Natl Acad Sci U S A **84**(21): 7735-7738.
- Tolle-Sander, S., J. Rautio, et al. (2003). "Midazolam exhibits characteristics of a highly permeable P-glycoprotein substrate." Pharm Res **20**(5): 757-764.
- Trzepacz, P. T. (2000). "Is there a final common neural pathway in délirium? Focus on acetylcholine and dopamine." Semin Clin Neuropsychiatry **5**(2): 132-148.
- van Schaik, R. H., I. P. van der Heiden, et al. (2002). "CYP3A5 variant allele frequencies in Dutch Caucasians." Clin Chem **48**(10): 1668-1671.
- Varvel, J. R., S. L. Shafer, et al. (1989). "Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl." Anesthesiology **70**(6): 928-934.
- Waters, C. M., M. J. Avram, et al. (1999). "Uptake of fentanyl in pulmonary endothelium." J Pharmacol Exp Ther **288**(1): 157-163.
- Wheeler, M., P. K. Birmingham, et al. (2004). "The pharmacokinetics of the intravenous formulation of fentanyl citrate administered orally in children undergoing general anesthesia." Anesth Analg **99**(5): 1347-1351; table of contents.
- Williams, J. A., B. J. Ring, et al. (2002). "Comparative metabolic capabilities of CYP3A4, CYP3A5, and CYP3A7." Drug Metab Dispos **30**(8): 883-891.
- Wrighton, S. A., W. R. Brian, et al. (1990). "Studies on the expression and metabolic capabilities of human liver cytochrome P450III A5 (HLp3)." Mol Pharmacol **38**(2): 207-213.
- Zimmerman, J. E., A. A. Kramer, et al. (2006). "Intensive care unit length of stay: Benchmarking based on Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV." Crit Care Med **34**(10): 2517-2529.

## **Annexe #1**

### **8 Méthodes analytiques pour la détermination du phénotype**

#### **8.1 Midazolam**

Les concentrations plasmatiques du midazolam et de ses métabolites (4-OH-midazolam et 1-OH-midazolam) étaient déterminées à l'aide d'une méthode analytique basée sur l'utilisation d'un HPLC (Chromatographie en phase liquide sous haute pression), déjà mise au point au laboratoire du Dr Jacques Turgeon. Brièvement, une extraction liquide-liquide était effectuée suivi de l'analyse réalisée par méthode HPLC. La séparation chromatographique s'effectuait avec une colonne C-18 de Beckman Coulter (250 mm x 2.5 mm) et une phase mobile constituée d'acétonitrile (20%), de méthanol (35%) et de 10 mM tampon phosphate (45%) à un débit de 1 ml/minute avec un détecteur ultraviolet ( $\lambda=220$  nm). L'extraction liquide-liquide était réalisée avec les solvants: hexane et éthylacétate (80 : 20) incluant 1% butanol, tel que décrit par Jerdi et al (Jerdi, Daali et al. 2004).

#### **8.2 Fentanyl**

Une méthode analytique pour les niveaux plasmatiques de fentanyl a été validée par Kharasch et al (Kharasch, Hoffer et al. 2004). Brièvement, une extraction liquide-liquide était réalisée à l'aide d'hydroxide

d'ammonium, d'acétonitrile et de butyl chlorure tel que décrit par Wheeler et al (Wheeler, Birmingham et al. 2004). Ensuite, l'analyse était effectuée par un LC-MS avec un mode ESI (electrospray ionization). Les modes d'ionisation sélectionnés pour le fentanyl et son métabolite, norfentanyl, étaient de 337.1 et 233.1, respectivement. La phase mobile était composée d'acétonitrile, de TFA et d'eau à un débit de 0.25 ml/minute. Une colonne Zorbax Eclipse C-18 (50 mm x 2.1 mm) était utilisée (Kharasch, Hoffer et al. 2004).

## **Annexe #2**

### **9 Méthodes analytiques pour la détermination des polymorphismes génétiques**

Les génotypes d'intérêt étaient déterminés à l'aide des techniques de PCR et RFLP à partir d'extraits d'ADN. L'ADN était isolé des leucocytes des patients par extraction selon les méthodes standards.

#### **9.1 CYP3A5**

Un génotypage était réalisé pour les allèles majeurs du gène CYP3A5; *CYP3A5\*1*, *CYP3A5\*2* et *CYP3A5\*3*. Les allèles d'intérêt étaient amplifiés par PCR et les produits digérés avec les enzymes Tsp59I et SspI afin de détecter les allèles CYP3A5\*2 et CYP3A5\*3. Les fragments d'ADN étaient séparés sur un gel d'acrylamine 10% (Jounaidi, Hyraille et al. 1996; van Schaik, van der Heiden et al. 2002).

#### **9.2 Glycoprotéine-P (MDR1)**

Pour le gène *MDR1*, un fragment de 244 paires de base (bp) était amplifié par PCR puis les fragments de restriction générés par l'enzyme de digestion MboI séparés à l'aide d'un gel d'acrylamine 10% (Hoffmeyer, Burk et al. 2000).